

**UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR
INSTITUTO SUPERIOR DE POSTGRADO
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA ASOCIADOS A RETINOPATIA
DIABÉTICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE LAS FUERZAS
ARMADAS DE LA CIUDAD DE QUITO.
PERIODO 2010-2011.**

Tesis para optar
Por el Título de Especialista en Medicina Interna

Autores:

Dra. Ximena Albuja A.

Dra. Joanna Páez I

.

Director: Dr. Rodrigo Rovayo P.

Tutor: Ec. Genoveva Méndez. PHD

Quito, Septiembre de 2013



FORMULARIO DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL

1.- Identificación del Documento y Autor

Nombre del autor(es): XIMENA PAOLA ALBUJA ARIAS, JOANNA ALEXANDRA PAEZ ITURRALDE

Correo electrónico personal: x2a2p1@yahoo.com, jopaezi@yahoo.com.

Título de la obra: NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA ASOCIADOS A RETINOPATIA DIABÉTICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE LAS FUERZAS ARMADAS DE LA CIUDAD DE QUITO. PERIODO 2010-2011

Palabras claves: Diabetes Mellitus, Retinopatía Diabética, Control Metabólico, Hemoglobina Glicosilada, Hipertensión arterial, Dislipidemia

2.- Autorización

AUTORIZACIÓN DE LA AUTORÍA INTELECTUAL

Nosotras, Ximena Paola Albuja Aris, y Joanna Alexandra Páez Iturralde. En calidad de autor del trabajo de investigación o tesis realizada sobre: NIVELES DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA ASOCIADOS A RETINOPATIA DIABÉTICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DE LAS FUERZAS ARMADAS DE LA CIUDAD DE QUITO. PERIODO 2010-201, por la presente autorizo a la UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR, hacer uso de todos los contenidos que me pertenecen o parte de lo que contiene esta obra, con fines estrictamente académicos o de investigación.

Los derechos que como autor me corresponden, con excepción de la presente autorización, seguirán vigentes a mi favor, de conformidad con lo establecido en los artículos 5,6,8,19 y demás pertinentes de la Ley de Propiedad Intelectual y su reglamento.

Ximena Albuja A. 
Nombre y Firma

Joanna Páez A. 
Nombre y Firma

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS

TÍTULO Y SUBTÍTULO: Niveles De Hemoglobina Glicosilada Asociados A Retinopatía Diabética En Pacientes Del Hospital General De Las Fuerzas Armadas de la Ciudad de Quito. Período 2010-2011

AUTOR/ES: Dra. Ximena Paola Albuja
Arias

Dra. Joanna Alexandra Páez Iturralde

REVISORES: DR. Rodrigo Rovayo Procel

INSTITUCIÓN:

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL
ECUADOR

FACULTAD: Ciencias Medicas

CARRERA: Medicina, Postgrado Medicina Interna

FECHA DE PUBLICACIÓN:

N. DE PÁGS.:71

ÁREAS TEMÁTICAS:

Medicina Interna, Endocrinología

PALABRAS CLAVE: Diabetes Mellitus, Retinopatía Diabética, Control Metabólico, Hemoglobina Glicosilada, Hipertensión arterial, Dislipidemia

RESUMEN: La Retinopatía Diabética (RD) es la tercera causa de ceguera a nivel mundial y es irreversible, pero es la primera en personas de edad productiva en países en vías de desarrollo. Un buen control metabólico retarda la aparición y progresión de la RD. El estudio tuvo un diseño de casos y controles. Se estudiaron los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en consulta externa de Endocrinología del Hospital General N°1 de las Fuerzas Armadas durante el período 2010 a 2011. Los casos fueron aquellos pacientes con retinopatía diabética diagnosticada durante el control oftalmológico y por cada caso se

seleccionó hasta cinco controles no emparejados. La frecuencia de las características demográficas, clínicas y de laboratorio se comparó entre los grupos de estudio. Se estimó la asociación entre la retinopatía con un mal control metabólico (HbA1c superior a 7.0%), según los niveles de hemoglobina glicosilada y con otros factores de riesgo, mediante el odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95%.

La presencia de retinopatía diabética está en relación con los niveles de hemoglobina glicosilada, hecho que responde a un control glucémico inapropiado sostenido, que además promueve la aparición de otras complicaciones crónicas de la enfermedad.

N. DE REGISTRO (en base de datos):	N. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		
ADJUNTO URL (tesis en la web):		
ADJUNTO PDF:	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTORES/ES:	Teléfono:0995830295, 0992612450	E-mail:jopaezi@yahoo.com, x2a2p1@yahoo.com
CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN:	Nombre:UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR, FACULTD DE CC-MM, INSTITUTO SUPERIOR DE POSTGRADO	
	Teléfono:022239960, 022521500	
	E-mail: fac_medicina@fcm.uce.edu.ec, isp@fcm.uce.edu.ec	

AGRADECIMIENTOS

*A todas las personas que nos dieron su apoyo
para la realización de esta tesis,
en especial a nuestras familias.*

Investigadores:

Dra. Ximena Albuja

Médico. Egresado Postgrado de Medicina Interna. I.S.P, U.C.E

Dra. Joanna Páez

Médico. Egresada Postgrado de Medicina Interna. I.S.P, U.C.E

Director y tutor científico:

Dr. Rodrigo Rovayo

Médico Especialista en Endocrinología.

Docente de Endocrinología. Postgrado de Medicina Interna, I.S.P, U.C.E

Médico del Servicio de Endocrinología. Hospital General de las Fuerzas Armadas.

Asesor y tutor metodológico:

Dra. Genoveva Méndez

Economista PhD

Profesora – Investigadora. Facultad de Economía, U.C.E

Miembro de la Comunidad Científica Ecuatoriana

INDICE GENERAL

Índice General.....	i
Resumen.....	ix
Introducción.....	x

CAPITULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACION

1.1 Descripción del Problema.....	1
1.2 Interrogantes de la Investigación.....	4
1.3 Justificación de la Investigación.....	4
1.4 Objetivos.....	7
1.5 Hipótesis de la Investigación.....	7

CAPITULO II

MARCO REFERENCIAL

2. Diabetes Mellitus.....	
2.1 Antecedentes históricos.....	8
2.2 Fisiopatología de la diabetes.....	8
2.3 Epidemiología de la diabetes	9
2.4 Clasificación.....	10
2.5 Retinopatía Diabética.....	12
2.5.1 Causas y factores de riesgo.....	15
2.5.2 Clasificación de Retinopatía Diabética (RD).....	17
2.5.2.1 Retinopatía Diabética no proliferante. (RDNP).....	23
2.5.2.2 Retinopatía Diabética Proliferante. (RDP)	24
2.6 Relación entre nefropatía y retinopatía diabética.....	27
2.7 Hemoglobina Glicosilada.....	30

CAPITULO III

METODOLOGÍA

3.1 Diseño de la Investigación.....	34
3.2 Población y grupos de estudio.....	34
3.3 Cálculo de la muestra y método de muestreo.....	35
3.4 Procedimientos de recolección de datos e instrumentos.....	35
3.5 Matriz de Relación de variables	37
3.6 Matriz de operacionalización de variables	38
3.7 Plan de análisis de datos	40
3.8 Consideraciones Bioéticas	41

CAPITULO IV

RESULTADOS DE LA INVESTIGACION

4.1 Características generales de los pacientes.....	42
4.2 Frecuencia de comorbilidades y complicaciones crónicas	44
4.3 Relación entre niveles de HbA1c y retinopatía	46
4.4 Otros factores asociados con la retinopatía diabética	49

CAPITULO V

DISCUSION DE LOS RESULTADOS	51
------------------------------------------	-----------

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

6.1 Conclusiones.....	59
5.2 Recomendaciones	59

INDICE DE TABLAS Y GRAFICOS

TABLAS

Tabla 2.1 Prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en algunos estudios con base poblacional de Latinoamérica	11
Tabla 2.2 Clasificación de la diabetes mellitus con base en tipos y etapas	14
Tabla 2.3 Enfermedades sistémicas como factores de riesgo en los diferentes tipos de diabetes	18
Tabla 2.4 Enfermedades oculares como factores protectores en los diferentes tipos de diabetes	19
Tabla 2.5 Hallazgos encontrados en el fondo de ojo de pacientes con Retinopatía Diabética no Proliferativa	25
Tabla 2.6 Hallazgos encontrados en el fondo de ojo de pacientes con retinopatía diabética proliferativa	26
Tabla 2.7 Ventajas y desventajas de la determinación deHbA1C versus glucosa basal	33
Tabla 4.1 Características generales de los pacientes con DM2.....	43
Tabla 4.2 Frecuencia de comorbilidades y complicaciones crónicas en el grupo total de pacientes con DM2	44
Tabla 4.3 Valores de glucemia y hemoglobina glicosilada en los pacientes con DM2.....	47
Tabla 4.4 Esimación del incremento de riesgo de retinopatía diabética según los niveles de hemoglobina glicosilada	48
Tabla 4.5 Asociación de riesgo entre distintos factores y retinopatía diabética.....	49

GRAFICOS

Figura 2.1 Acciones fisiológicas de la insulina.....	9
Figura 2.2 Progresión de la nefropatía diabética, y sus factores intervenientes	28
Figura 2.3 Aplicación de los puntos de corte para el diagnóstico y evaluación de la diabetes mellitus	32
Figura 4.1 Diagrama del estudio. Pacientes disponibles y conformación de grupos de estudio.	42
Figura 4.2 Frecuencia de comorbilidades en los pacientes con DM2 con retinopatía diabética y sin la misma.	45
Figura 4.3 Frecuencia de complicaciones crónicas de la DM2 en los grupos con retinopatía diabética y sin la misma.....	46
Figura 4.4 Estimación del incremento de riesgo de retinopatía diabética según los niveles de hemoglobina glicosilada.....	48

ANEXOS

Anexo 1. Carta de Autorización del director del Hospital General de las Fuerzas armadas.....	62
Anexo 2. Carta de Autorización del Jefe de Servicio de Endocrinología	63
Anexo 3. Solicitud de Tutoría Científica.....	64
Anexo 4. Solicitud al Comité de Bioética para la recolección de datos.....	65

BIBLIOGRAFIA.....	66
--------------------------	-----------

RESUMEN

Contexto:

La Retinopatía Diabética (RD) es la tercera causa de ceguera a nivel mundial y es irreversible, pero es la primera en personas de edad productiva en países en vías de desarrollo. Un buen control metabólico retarda la aparición y progresión de la RD.

Objetivo:

Estimar la relación entre retinopatía diabética y los niveles de hemoglobina glicosilada.

Métodos:

El estudio tuvo un diseño de casos y controles. Se estudiaron los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en consulta externa de Endocrinología del Hospital General N°1 de las Fuerzas Armadas durante el período 2010 a 2011. Los casos fueron aquellos pacientes con retinopatía diabética diagnosticada durante el control oftalmológico y por cada caso se seleccionó hasta cinco controles no emparejados. La frecuencia de las características demográficas, clínicas y de laboratorio se comparó entre los grupos de estudio. Se estimó la asociación entre la retinopatía con un mal control metabólico (HbA1c superior a 7.0%), según los niveles de hemoglobina glicosilada y con otros factores de riesgo, mediante el odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95%.

Resultados:

Se estudiaron un total de 62 casos y 300 controles. En el grupo total predominó el sexo femenino (61.6%). Los casos tuvieron una edad media mayor a la de los controles (73.4 ± 8.9 vs. 67.9 ± 11.0 años; $p < 0.001$) y principalmente un tiempo de evolución de la diabetes igual o mayor a 10 años (74.2% vs. 40.3%; $p < 0.001$). El empleo de insulina fue más común en los casos (51.6% vs. 19.0%; $p < 0.001$). La frecuencia de sobrepeso (43.5% vs. 44.3%; $p = ns$), obesidad (53.2% vs. 42.3%; $p = ns$) y dislipidemia (58.1% vs. 61.0%; $p = ns$) fueron similares entre los dos grupos, pero la hipertensión arterial predominó en el grupo casos (72.6% vs. 52.0%; $p < 0.01$). En los casos de retinopatía se

encontró la presencia simultánea de nefropatía diabética (OR= 4.29; IC95%= 2.12 – 8.64; $p<0.001$) y neuropatía diabética (OR= 4.40; IC95%= 2.03 – 9.52; $p<0.001$).

La frecuencia general de mal control metabólico fue elevada, alcanzando el 64.4% (IC95%= 59.3% - 69.1%) y se asoció estadísticamente con la presencia de la retinopatía diabética (OR= 2.38; IC95%= 1.19 – 4.83; $p<0.01$). Se observó un incremento en la tendencia del riesgo asociado desde casi el doble (OR=1.94) con cifras de HbA1c entre 7.1 y 8.0 hasta más del triple (OR=3.49) cuando los valores de HbA1c fueron iguales o mayores a 10.1.

Otros factores investigados que se asociaron con la retinopatía diabética fueron la edad mayor de 60 años, un tiempo de evolución de la enfermedad igual o mayor a 10 años, el tratamiento basado en insulina y la presencia de hipertensión arterial.

Conclusión:

La presencia de retinopatía diabética está en relación con los niveles de hemoglobina glicosilada, hecho que responde a un control glucémico inapropiado sostenido, que además promueve la aparición de otras complicaciones crónicas de la enfermedad.

Descriptor: Diabetes mellitus tipo 2, Retinopatía diabética. Hemoglobina glicosilada. Control metabólico. Factores de riesgo.

ABSTRACT

Context:

The diabetic retinopathy (DR) is the third leading cause of blindness globally and is irreversible, but is the first one in people of productive age in developing countries. A good metabolic control slows the onset and progression of the DR.

Objective:

To estimate the relationship among diabetic retinopathy and the levels of glycated haemoglobin, defined as poor metabolic control.

Methods:

Study was a case-control design. Patients with diabetes mellitus type 2 at the General Hospital of Endocrinology of the armed forces were studied during the period 2010-2011. Cases were patients with diabetic retinopathy diagnosed during eye control and up to five non-matched controls was selected for each case. Demographic characteristics, clinical and laboratory frequency was compared between the study groups. The association between retinopathy with poor metabolic control (HbA1c greater than 7.0%), was estimated according to levels of glycosylated hemoglobin, and other risk factors, through the odds ratio (OR) and their 95% confidence intervals.

Results:

A total of 62 cases and 300 controls were studied. In the total Group predominated the feminine sex (61.6%). Cases had one average age higher than that of the controls (73.4 ± 8.9 vs. 67.9 ± 11.0 years; $p < 0.001$) and mainly a time of evolution of the diabetes that is equal or greater than 10 years (74.2% vs. 40.3%; $p < 0.001$). The use of insulin was more common in the cases group (51.6% vs. 19.0%; $p < 0.001$). The frequency of overweight (43.5% vs. 44.3%; $p = ns$), obesity (53.2% vs. 42.3%; $p = ns$) and Dyslipidemia (58.1% vs. 61.0%; $p = ns$) were similar between the two groups, but high blood

pressure prevailed in the case Group (72.6% vs. 52.0%; $p < 0.01$). The simultaneous presence of diabetic nephropathy (OR = 4.29; was found in cases of retinopathy 95% CI = 2.12 - 8.64; ($p < 0.001$) and diabetic neuropathy (OR = 4.40; 95% CI = 2.03 - 9.52; ($p < 0.001$).

The overall frequency of poor metabolic control was high, reaching the 64.4% (95% CI = 59.3% 69.1%) and was statistically associated with the presence of diabetic retinopathy (OR = 2.38; 95% CI = 1.19 - 4.83; ($p < 0.01$). There was an increase in the trend of risk associated from twice (OR = 1.94) with figures of HbA1c between 7.1 and 8.0 up to more than the triple (OR = 3.49) when HbA1c values were the same or higher than 10.1.

Other investigated factors associated with diabetic retinopathy were over 60 years of age, a time of evolution equal or greater than 10 years disease, insulin-based treatment and the presence of hypertension.

Conclusion:

The presence of diabetic retinopathy is related to the levels of glycated haemoglobin, a fact that is due, or can be attributed to an inappropriate sustained glycemic control, which also promotes the emergence of other chronic complications of the disease.

Descriptors: Diabetes mellitus type 2, Haemoglobin glycated, diabetic retinopathy. Metabolic control. Risk factors.

INTRODUCCION

En el Ecuador en la actualidad se experimentan las tragedias de la morbilidad y mortalidad por diabetes, precisamente por tratarse de una enfermedad crónica, asociada a la herencia, que afecta por igual a hombres y mujeres. Las lesiones de la diabetes pueden ser dramáticas, desde lesiones invalidantes como las amputaciones de extremidades, hasta la ceguera producida por las lesiones vasculares a nivel de retina.

Los estudios centrados en las patologías prevalentes por su significación estadística como la diabetes, determinaron el curso clínico y los daños que en forma gradual se producen a nivel micro y macro vascular. La magnitud de las lesiones así expresadas, indican no solo su significación estadística sino también el drama clínico de un grupo de población que debe vivir con lesiones de limitación funcional, y afecciones invalidantes.

El estudio prospectivo más grande sobre diabetes mellitus tipo 2 (DM2), en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), es la prueba de la intervención más prolongada, que se ha llevado a cabo hasta el momento en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Iniciado en 1977, el United Kingdom Prospective Diabetes Study fue diseñado para determinar en estos pacientes, hasta que punto es factible reducir el riesgo de complicaciones micro y macro vasculares, mediante un control intensivo de la glucemia, los resultados fueron mostrados en 1998.

De acuerdo al análisis de los resultados, el riesgo de desarrollar complicaciones, puede bajar significativamente, siempre que las concentraciones de hemoglobina glicosilada sean inferiores a 8.0%, sin existir evidencia de umbrales de riesgos específicos para complicaciones micro vasculares con cifras de glucemia normales.

El análisis de las complicaciones permite determinar que una de las más invalidantes es la retinopatía diabética (RD). Es una complicación vascular

común de la diabetes mellitus tipos 1 y 2, a más del control metabólico inadecuado. Hay un aumento de la prevalencia de retinopatía diabética a mayor tiempo de evolución de la diabetes. Algunos estudios reportan que la retinopatía diabética está presente en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) con más de 15 años de duración y virtualmente en todas las personas con diabetes de más de 20 años.

Como se menciona, en los estudios citados, la Hemoglobina glicosilada, se ha constituido en un marcador predictor de complicaciones micro vasculares, siendo incluida como criterio diagnóstico recientemente, y utilizada para valorar el control metabólico que mantienen los pacientes diabéticos.

El incremento de la mortalidad por diabetes y sus complicaciones registró un segundo puesto como causa de muerte en el país, en el año 2003 según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. En los últimos tiempos se registra un ascenso progresivo de la prevalencia y se menciona su ubicación en el primer puesto como causas de mortalidad para el 2007 y 2008.

En estudios realizados en el Hospital Militar de Quito en el 2008, se demuestra una prevalencia media de Diabetes Mellitus tipo 2 de aproximadamente 5%, evidenciándose además, que la retinopatía diabética, se presenta, aproximadamente, en un 70% de la población afectada, con un tiempo de evolución de la enfermedad, mayor a los 10 años.

Las complicaciones de la diabetes, además de la retinopatía conllevan una serie de trastornos vasculares, alteraciones de la circulación, necrosis y destrucción tisular, los dramas más significativos implican la amputación de extremidades y por último la muerte por pérdida gradual de resistencias orgánicas y deseo de vivir del paciente.

Es posible que una enfermedad lleve consigo una serie de signos y trastornos que dan cuenta de lesiones graves, el reconocimiento del paciente de sus complicaciones orgánicas, de los trastornos de su cuerpo son un momento especial de valorar su vida o su destino y, para el médico una posibilidad de

ejercicio de la medicina encaminada a mitigar el dolor, aliviar los síntomas en el sentido de que se trata de una persona, de un sujeto social de un ser vivo y no solo un depositario de síntomas y posibilidades de experimentación diagnóstica o terapéutica.

En la tesis se tratan diversos aspectos relacionados con el tema: se establece la relación de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1C), en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), la prevalencia de retinopatía diabética (RD), el tiempo de evolución de la patología, el grado de retinopatía, estas determinaciones permitieron finalmente determinar grupos de riesgo.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes en los que se analizó edad, género, procedencia, tiempo de evolución y diagnóstico; y comorbilidades como la hipertensión arterial, dislipidemia y la insuficiencia renal, como afecciones directamente relacionadas con las repercusiones sobre la forma de presentación e intensidad del daño micro vascular.

La información referida se procesó y se exponen en presentaciones tabulares, semitabulares, gráficos y cálculos estadísticos, lo que permitió un tratamiento racional - científico y la comprobación de las hipótesis.

CAPITULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACION

1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

El problema central objeto de estudio de la presente tesis, se refiere a la relación de los niveles de hemoglobina glicosilada, y como, los títulos altos de la misma, están asociados al desarrollo de retinopatía diabética. Con el desarrollo de estudios mundiales se ha demostrado la asociación de un mal control metabólico, y la aparición de complicaciones micro y macro vasculares, siendo posible constituir grupos de riesgo, con una alta tasa de mortalidad en hombres y mujeres.

La ubicación de la diabetes entre las diez primeras causas de mortalidad crea una actitud médica de obligada intervención interpretativa y de acción directa, de buscar acercamientos a la ciencia para aclarar conceptos, y crear nuevas alternativas terapéuticas, para proteger a los pacientes que sufren este padecimiento. El aumento de la prevalencia de la diabetes y el aumento de las expectativas de vida requiere desarrollar estrategias para detectar precozmente y tratar una retinopatía diabética evitando una pérdida visual que puede llegar a la ceguera. Es necesario organizar un sistema de cuidado ocular para el manejo de una retinopatía que este dentro de un programa nacional de manejo de la diabetes mellitus.

Según datos publicados en la Federación Internacional de Diabetes (IDF) se estima que en Ecuador, la prevalencia de diabetes mellitus tipo2 es de 5,5 a 5,9%. La incidencia anual es de 115.19 casos/100.000 habitantes. La organización Mundial de la Salud estima que más de 180 millones de personas en el mundo tienen diabetes.

Este número se incrementará aproximadamente a 380 millones de personas para el año 2030 según la OMS y ADA. De los cuales el 10% desarrollará alguna afectación visual secundaria a su retinopatía diabética.^{1,2}

La retinopatía diabética es la causa más importante de ceguera en muchos países industrializados y la organización mundial de la salud estima que ya produce casi el 5% de los 37 millones de ciegos del mundo.³ En el campo epistemológico puro la posibilidad de recabar información, nos pone en la alternativa de construir, reconstruir conceptos, explicaciones, y argumentaciones causales, este mundo de epistemes son el conjunto de descubrimientos nuevos de los que se nutre la ciencia y permite a estas evolucionar y mejorar sus alternativas de tratamiento y de investigación.

En el mundo de la clínica y en enfermedades complejas como la diabetes es necesario:

- 1.- Analizar los niveles de hemoglobina glicosilada en pacientes atendidos en el Hospital de las Fuerzas Armadas, con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, y retinopatía diabética, que acudieron a la consulta externa del servicio de endocrinología.
- 2.- Recabar información sobre Diabetes con cinco o más años de evolución, y casos de reciente diagnóstico.
- 3.- Asociación de los niveles de Hemoglobina glicosilada desde 6.5%, en relación con el desarrollo de retinopatía diabética, lo que permitirá determinar los grupos de riesgo
- 4.- Otros daños o complicaciones diversas asociadas a la diabetes y niveles de hemoglobina glicosilada

Se estima que existen, en el mundo, unos 170 millones de personas afectadas por diabetes mellitas⁴ y que podría aumentar a unas 360 millones para el año 2030, lo cual afectaría mayormente a los países emergentes, así como a la población en la edad laboral, lo cual generara una epidemia mundial⁵.

En abril del año 2009 se realizó en Quito, Ecuador el primer taller de retinopatía diabética, organizado bajo el alero del subcomité de retinopatía diabética Programa VISION2020 América y con el apoyo económico de la CBM. Estaban representadas la Agencia Internacional de Prevención de la ceguera (IAPB), la Asociación Panamericana de Oftalmología (APAO), la Organización Panamericana de Salud (OPS), representantes de varios países como Chile que dispone de un programa nacional de retinopatía así como otros colegas regionales que impulsaron el intercambio de opiniones técnicas junto a la Sociedad Ecuatoriana de oftalmología y la Sociedad Mexicana de Oftalmología por ser uno de los países más afectados por la alta prevalencia de Diabetes Mellitus (DM).

En octubre del 2010, se realizó en Querétaro, México el segundo taller de retinopatía que permitió aumentar la participación de todas las organizaciones dedicadas a la salud visual, incluyendo a Orbis, London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) entre otras, y con ello poder aunar esfuerzos en pos de mejorar la salud visual del paciente con diabetes.

Estos talleres permitieron que un grupo de médicos de diferentes países y organizaciones discutieran estrategias y planes de acción que permitan desarrollar un protocolo de orientación para programas de prevención de ceguera en Retinopatía Diabética (RD) a futuro en Latinoamérica y Caribe.

En Ecuador no existen cifras oficiales sobre la prevalencia de retinopatía diabética. Las que recoge el Ministerio de Salud Pública (MSP) no representan el verdadero número de pacientes con retinopatía diabética, pues las estadísticas se limitan a los ingresos por complicaciones relacionadas con la diabetes, en sus centros de salud. A pesar del esfuerzo de los talleres realizados con la colaboración de nuestro país, cabe destacar la falta de promoción de estas guías y protocolos en los diferentes servicios de endocrinología del país, motivo por el cual queda en nuestras manos difundir en medida de lo posible estos resultados, y los del presente estudio, que reflejan la realidad de nuestros pacientes, y el esfuerzo de los médicos que trabajamos en estas áreas.

1.2 INTERROGANTES DE LA INVESTIGACIÓN

Las principales preguntas que motivan este estudio son:

¿Existe una relación entre los niveles de Hemoglobina glicosilada y la presencia de retinopatía diabética?

¿La presencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus, se encuentra asociada con la retinopatía diabética?

¿El tiempo de evolución de la enfermedad se relaciona con el desarrollo de retinopatía diabética?

1.3 JUSTIFICACIÓN

Justificación Epidemiológica

La diabetes mellitus es un problema de salud pública mundial. Casi 189 millones de personas en todo el mundo eran diabéticos en 2003 y, para 2005, se estimaba un incremento 324 millones, cifra que aumentará a 366 millones en el año 2030, los factores que determinan la incidencia creciente son entre otros: el crecimiento poblacional, la herencia, el envejecimiento, la mayor expectativa de vida, los malos hábitos alimenticios y el sedentarismo⁵

Investigaciones nacionales y extranjeras, informan que al momento del diagnóstico de diabetes tipo 2, un 15% a un 20% de los pacientes, presentan algún grado de RD. La alta frecuencia de RD al momento del diagnóstico de diabetes tipo 2 se debe a que la diabetes tipo 2 comienza 4 a 7 años antes del diagnóstico clínico. A los 10 años de diabetes tipo 2, entre el 35% al 40% de los pacientes presentan RD llegando al 80% a los 20 años de evolución de este tipo de diabetes.⁷

En México la encuesta nacional de enfermedades crónicas la ha identificado como un problema de salud pública de alta prioridad, existiendo entre 12 a 14 millones de personas diabéticas cuya prevalencia general en el grupo de 20 a

29 años es de 6.7%, de 30 a 39 años se incrementa a 9.6% y de 40 a 49 años aumenta a 13.8% siendo el 17.9% para mayores de 50 años.⁹

Existen complicaciones sistémicas múltiples, la retinopatía diabética fue frecuente hasta en 40% de todos los afectados de diabetes, y es la causa principal de ceguera legal y debilidad visual en la población económicamente activa. Los sujetos que han padecido diabetes mellitus insulino dependiente o tipo 1 por 5 años o menos, raramente demuestran evidencia de retinopatía diabética. Después de los 20-30 años la incidencia aumenta al 95% y aproximadamente de 30 a 50% de estos pacientes tienen retinopatía diabética proliferativa.

La Retinopatía Diabética es la primera causa de ceguera en Estados Unidos en adultos entre los 20 y los 64 años, diagnosticándose 5.800 casos nuevos de ceguera legal cada año. El 3.6% de los diabéticos tipo I y el 1.6% de los diabéticos tipo II son legalmente ciegos.^{8,9}

En los primeros, en más del 80% de los casos, la pérdida de visión es causada por la Retinopatía Diabética. El 25% de la población diabética padece algún grado de retinopatía y el 5% se encuentran en un grado avanzado.⁸

La prevalencia de Retinopatía Diabética en un centro de salud de España es un 23,4%, teniendo como variables el tiempo de evolución de la diabetes y el tratamiento con insulina. La prevalencia de Retinopatía Diabética en México, en una población de 13.670 pacientes, fue del 71%, de los cuales el 30% fueron diabéticos tipo 1 y el 70% tipo 2. La prevalencia en EEUU es del 28,5%. En el Ecuador en el periodo del 2004 al 2008 se obtuvo una prevalencia de Retinopatía diabética, del 50,6% al 79,8% relacionándose con el control metabólico.⁹

Según el estudio publicado en la revista Diabetes Care del 2009, el control metabólico encontramos Retinopatía Diabética en un 33,8% con HbA1C de 11,7%; en un 40% con Hemoglobina glicosilada de 9,3%. Según el estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).¹¹

La disminución del 10% de Hemoglobina glicosilada, disminuye el 44% del riesgo de Retinopatía Diabética; en 153 pacientes sin Retinopatía Diabética con buen control metabólico (Hemoglobina glicosilada 6,8%) el cambio a Retinopatía Diabética fue del 9,8% y en 166 pacientes con pobre control metabólico (Hemoglobina glicosilada 9,4%) en cambio la Retinopatía Diabética fue del 57%. Según el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) de 3.867 pacientes la Hemoglobina glicosilada menor a 7%, disminuye el riesgo de desarrollar Retinopatía Diabética en un 34%. ^{5,9, 11,12}

Con la mejora y modernización de los servicios de salud y las técnicas de seguimiento, iniciados por el INEC, se ha podido monitorizar la historia natural de la diabetes en nuestro país, con las alarmantes cifras reportadas por la Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología, en lo referente al aumento en la prevalencia de la Diabetes Mellitus.

El riesgo de pérdida visual y ceguera se reduce con un control metabólico estable, una detección precoz y tratamiento adecuado. Un examen periódico y el tratamiento de retinopatía no eliminan todos los casos de pérdida visual pero reduce considerablemente el número de pacientes ciegos por esta dolencia. No afecta la visión hasta etapas muy tardías por lo cual es necesaria la educación temprana del paciente para no descuidar sus controles sanitarios, evitando con ello alteraciones irreversibles que llevan a la ceguera.

Como esta enfermedad ha repuntado hasta convertirse en la primera causa de muerte en nuestro país, hemos considerado importante realizar el estudio de los niveles de hemoglobina glicosilada asociados a retinopatía diabética y valorar, además las complicaciones que tiene, ya que en muchos casos se han constituido en causa de discapacidad en estos enfermos.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

Estimar la relación entre retinopatía diabética y los niveles de hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos tipo 2 que acuden a la consulta de Endocrinología del Hospital General de las Fuerzas Armadas de la ciudad de Quito.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Describir las características de los pacientes diabéticos con retinopatía diabética, así como la frecuencia de comorbilidades y complicaciones crónicas.
- 2.- Estimar la asociación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y la retinopatía diabética.
- 3.- Determinar la asociación entre otros factores de riesgo (clínicos, hábitos y comorbilidades) y la presencia de retinopatía diabética.
- 4.- Identificar la presencia simultánea de nefropatía y neuropatía diabéticas en pacientes con retinopatía diabética.

1.5 HIPÓTESIS PRINCIPAL

La retinopatía diabética está en relación con los niveles de hemoglobina glicosilada de pacientes diabéticos, a causa de un control glucémico inapropiado sostenido.

CAPITULO II

MARCO REFERENCIAL

2 DIABETES MELLITUS

2.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La Diabetes mellitus (DM) es un grupo clínicamente heterogéneo y genéticamente de trastornos caracterizados por niveles anormalmente altos de glucosa en la sangre. La hiperglucemia es debido a la deficiencia de la secreción de insulina o a la resistencia de las células del cuerpo a la acción de la insulina, o a una combinación de ellos.

Durante las últimas décadas del siglo XX, la investigación ha llevado al reconocimiento que la Diabetes Mellitus es un síndrome y comprende un conjunto heterogéneo de trastornos y que los diferentes tipos de esta enfermedad tienen varias etiologías, aunque sus efectos patológicos tras la aparición de la enfermedad pueden ser similares.

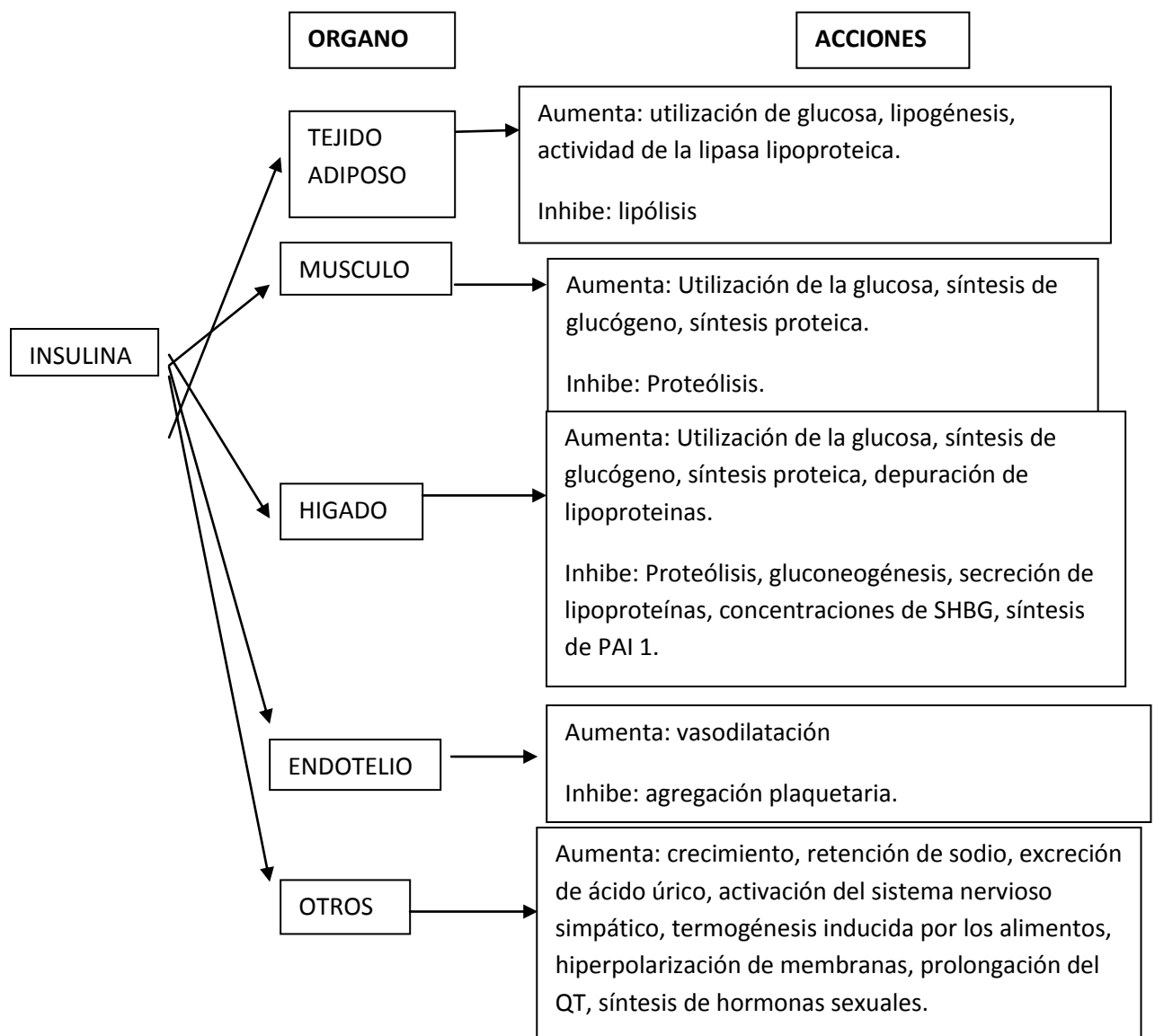
2.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

La insulina es una hormona anabólica con múltiples acciones (fig 1). Un defecto en la acción de la hormona es esperable que se susciten muchas consecuencias dependiendo de su gravedad y de los tejidos involucrados. Como resultado, el cuadro clínico de la resistencia a la insulina es variable. Su presencia se asocia con diversos fenotipos, que incluyen: la obesidad, los ovarios poliquísticos, la hipertensión arterial, diversas dislipidemias, la hiperuricemia y la esteatohepatitis no alcohólica. Pacientes que tienen defectos de la misma magnitud en la acción de la insulina pueden tener cuadros clínicos distintos.¹³

Se desconocen los factores que determinan el tipo y número de datos clínicos resultantes de la menor acción de la insulina que estarán presentes en cada caso. La definición de la “resistencia a la insulina” se basó en una de las

acciones de la hormona: el inducir la captación de glucosa en la mayoría de los tejidos. En condiciones de euglucemia, la utilización de la glucosa aumenta en proporción directa con la concentración de la insulina, siguiendo una relación hiperbólica. La tasa de utilización máxima es 11 a 12 mg/kg/min, la cual ocurre con niveles de insulina de 250 μ U/mL. Un órgano, (el músculo estriado) es el responsable de 70 a 85% de este efecto. ¹³

FIGURA No 2.1. ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA INSULINA



FUENTE: Sistema de Actualización Médica en Diabetes. Libro 2. 2008, Mx

2.3 EPIDEMIOLOGIA DE LA DIABETES

Latinoamérica (LA) incluye 21 países con casi 500 millones de habitantes y se espera un aumento del 14% en los próximos 10 años. Existe alrededor de 15 millones de personas con Diabetes Mellitus en Latinoamérica y esta cifra llegará a 20 millones en 10 años, mucho más de lo esperado por el simple incremento poblacional. Este comportamiento epidémico probablemente se debe a varios factores entre los cuales se destacan la raza, el cambio en los hábitos de vida y el envejecimiento de la población.^{4,5}

La mayoría de la población latinoamericana es mestiza (excepto Argentina y Uruguay), pero todavía hay algunos países como Bolivia, Perú, Ecuador y Guatemala donde más del 40% de los habitantes son indígenas. Algunos estudios realizados en comunidades nativas americanas han demostrado una latente y alta propensión al desarrollo de diabetes y otros problemas relacionados con resistencia a la insulina, que se hace evidente con el cambio en los hábitos de vida, lo cual está ocurriendo en forma progresiva.³

De hecho, entre un 20 y un 40% de la población de Centro América y la región andina todavía vive en condiciones rurales, pero su acelerada migración probablemente está influyendo sobre la incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 2. La prevalencia en zonas urbanas oscila entre 7 y 8%, mientras en las zonas rurales es apenas del 1 al 2%.^{3,5,22}

En la Tabla No 1 se presentan algunas cifras de prevalencia de esta grave enfermedad en diferentes localidades latinoamericanas, derivadas principalmente de estudios hechos por miembros del Grupo Latinoamericano de Epidemiología de la Diabetes y publicadas en la revista de la ALAD o presentadas durante congresos de la Asociación Americana de Diabetes y de la Federación internacional de Diabetes.²³

En la mayoría de los países la tasa anual de crecimiento de la población mayor de 60 años es del orden del 3 al 4%, mientras que en Estados Unidos no pasa

del 0.5%. La prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 en menores de 30 años es menor del 5% y después de los 60 sube a más del 20%. ^{3,5,15}

Tabla No 2.1. Prevalencia de DM2 en algunos estudios con base poblacional de Latinoamérica.

País	Rango por edad (años)	% prevalencia cruda (IC95%)	% prevalencia ajustada por edad para 30-64 años (IC 95%)	
			Hombres	Mujeres
Argentina (Córdoba)	30-70	8,2 (2,7-5,5)		
Bolivia (Santa Cruz)	>= 30	10,7 (8,4-13)		
Bolivia (La Paz)	>= 30	5,7 (3,9-7,6)		
Bolivia (El Alto)	30	2,7 (1,4-4)		
Brasil (Sao Paulo)	30-69	7,3(6,1-8,4)	7 (5,2-8,9)	8,9 (7,1-10,7)
Chile (Mapuches)	>= 20	4,1 (2,2-6,9)		
Chile (Aymaras)	>= 20	1,5 (0,3-4,5)		
Colombia (Bogotá)	>= 30	7,5 (5,1-9,8)	7,3 (3,7-10,9)	8,7(5,2-12,3)
Colombia (Choachi)	>= 30	1,4 (0-2,8)		
México (C. de M.)	35-64	12,7 (10,1-15,3)		
México (SL Potos)	>= 15	11,1 (8,3-11,8)		
Paraguay (Asunción)	20-74	8,9 (7,6-10,3)		
Perú (Lima)	>= 18	7,6 (3,5-11,7)		
Perú (Tarapoto)	>= 18	4,4 (0,2-8,6)		
Perú (Huaraz)	>= 18	1,3 (0-3,8)		

FUENTE: Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 .2010

En poblaciones ubicadas a más de 3.000 m sobre el nivel del mar tiene proporcionalmente una prevalencia de que es casi la mitad de la encontrada en poblaciones similares desde los puntos de vista étnicos y socioeconómicos

pero ubicados a menor altura, por lo que se considera que la altura parece ser un factor protector de la enfermedad.²³

Alrededor de un 30 a 50% de las personas desconocen su problema por meses o años (en zonas rurales esto ocurre casi en el 100%). En los estudios de sujetos con DM2 recién diagnosticada, la prevalencia de retinopatía oscila entre 16 y 21%, la de nefropatía entre 12 y 23% y la de neuropatía entre 25 y 40%. La DM2 ocupa uno de los primeros 10 lugares como causa de consulta y de mortalidad en la población adulta.^{22,23}

Los estudios económicos han demostrado que el mayor gasto de atención a la persona con diabetes se debe a las hospitalizaciones y que ese gasto se duplica cuando el paciente tiene una complicación micro o macrovascular y es cinco veces más alta cuando tiene ambas. La mayoría de las causas de hospitalización del diabético se pueden prevenir con una buena educación y un adecuado programa de reconocimiento temprano.⁵

La principal causa de muerte de la persona con DM2 es cardiovascular, prevenirla implica un manejo integral de todos los factores de riesgo tales como la hiperglucemia, la dislipidemia, la hipertensión arterial, el hábito de fumar, etcétera. Todos estos factores, excepto el hábito de fumar, son más frecuentes en los pacientes diabéticos y su impacto sobre la enfermedad cardiovascular también es mayor.^{5, 22,23}

2.4 CLASIFICACIÓN

Desde 1993 hasta el 2003 en el Ecuador se produjo un notable incremento de la prevalencia de diabetes mellitus (DM), que se vio reflejado en un aumento de demanda de atención hospitalaria para el manejo de sus complicaciones y que generó enormes costos para la sociedad. Esta tendencia sitúa a la Diabetes Mellitus como uno de los desórdenes crónicos discapacitantes más frecuentes y de mayor severidad que enfrenta la población ecuatoriana, ocupando el segundo lugar entre las causas de muerte en la población.

En 1997, la Asociación Americana de Diabetes y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron los siguientes criterios diagnósticos de diabetes mellitus:

- Glucemia basal en plasma venoso igual o superior a 126 mg/dl.
- Glucemia al azar en plasma venoso igual o superior a 200mg/dl en presencia de síndrome diabético (poliuria, polifagia, polidipsia, pérdida inexplicable de peso).
- Glucemia en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dl a las 2 horas tras sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa.^{6,11,23,}

A su vez, su clasificación incluye:

- Diabetes mellitus tipo 1:
 - A. Diabetes mediada por procesos autoinmunes
 - B. Diabetes idiopática
- Diabetes Mellitus tipo 2:

Puede presentarse por una resistencia a la insulina acompañada de una deficiencia relativa en su producción pancreática:

- Diabetes gestacional
- Otros tipos específicos de diabetes

TABLA No 2.2 Clasificación de la diabetes mellitus con base en tipos y etapas.

Etapas	Normoglucemia	Hiperglucemia			
	Regulación normal de la glucosa	Glucemia alterada de ayuno (GAA) o intolerancia a la glucosa (ITG)	Diabetes mellitus		
			No insulino-requiriente (DM-NIR)	Insulino-requiriente para control (DM-IRC)	Insulino-requiriente para sobrevivir (DM-IRS)
DM tipo 1	←	—	→		
DM tipo 2	←	—	→		
Otros tipos	←	—	→		
Diabetes gestacional	←	—	→		

FUENTE: Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 .2010

Las complicaciones vasculares del diabético se dividen en micro vasculares, cuando se afectan los pequeños vasos (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macro vasculares, cuando están involucrados capilares, vénulas y arterias (macroangiopatía). 5,6,11

2.5 RETINOPATÍA DIABÉTICA

La Retinopatía Diabética es la principal manifestación del compromiso ocular en los pacientes diabéticos. Desde el punto de vista oftalmológico, es un problema de salud pública de gran magnitud, dado que es una de las principales causas de ceguera en adultos en el mundo occidental.^{9,15}

La retinopatía diabética (RD) es uno de los efectos del mal control de la diabetes y se comporta de forma diferenciada a través del tiempo según el tipo clínico de Diabetes Mellitus. En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 rara vez se encuentra retinopatía en los primeros 5 a 10 años. A partir de los 10 y hasta los 15 años es posible detectar algún signo de retinopatía en el 75% a 95% de los casos.^{16, 17,18}

La retinopatía proliferativa es rara durante los primeros 10 años de enfermedad, sin embargo, después de 15 a 25 años aumentan considerablemente la incidencia, intensidad y gravedad de las lesiones de 18% a 40%. En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 el 23% tendrá retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) después de 5 a 10 años del inicio de la enfermedad; el 43% después de 10 a 15 años y el 60% después de 16 años o más.¹⁶

La retinopatía en pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 se manifiesta más rápido que en Diabetes Mellitus tipo 1, mientras que los pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 1 tienen mayor incidencia de edema macular diabético. El tiempo de progresión de la diabetes es el factor más claramente relacionado con la prevalencia y la severidad de la retinopatía. Se ha determinado que un paciente de 30 años con diagnóstico de Diabetes Mellitus tiene una probabilidad de un 40% de presentar algún grado de Retinopatía Diabética a los 37 años, de 50% a los 45 años y de 90% a los 55 años.^{19,20}

Las alteraciones de la Retinopatía Diabética se producen por el desarrollo de una Microangiopatía Diabética. La causa exacta de la Microangiopatía Diabética es desconocida, sin embargo, lo que se acepta como el mecanismo más probable es lo siguiente: La hiperglucemia produce alteraciones del metabolismo intracelular que llevan, como resultado, a un aumento del Sorbitol. Esto produce el engrosamiento de la membrana basal endotelial y la pérdida de los pericitos, los cuales son células que envuelven a los capilares retinales, proporcionándoles soporte y actuando como parte de la Barrera Hematoretinal.

Esta complicación se caracteriza por ser una microangiopatía que produce dilataciones saculares en los capilares venosos (rara vez en los arteriales), cercanos a zonas de pobre perfusión que conforman los primeros cambios oftalmoscópicos de este tipo de retinopatía, llamados micro aneurismas, existiendo además oclusiones micro vasculares, cortocircuitos arteriovenosos y de neo vascularización.^{19,20,22}

Además, se genera extravasación micro vascular de los componentes plasmáticos por daño de la barrera hematorretiniana, hemorragias, edema intrarretiniano y fenómenos exudativos cuya severidad, unida a las anormalidades de la microvasculatura intrarretiniana, topografía y número de cuadrantes del polo posterior que están involucrados, determina la gravedad y severidad del tipo no proliferativo.^{17,18}

Un enfoque más actual, considera que existen enfermedades oculares como el glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), la atrofia del nervio óptico, la retinosis pigmentaria, la oclusión de la arteria central de la retina (OACR), la miopía superior a -5 dioptrías y la atrofia coriorretiniana extensa. Las teorías que sustentan este enfoque plantean que estas enfermedades tienen en común que el ojo afectado precisa un menor aporte de oxígeno lo que pudiera ejercer cierto efecto protector.⁹

2.5.1 CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO

- *Duración de la diabetes:* en pacientes con diabetes tipo I, una retinopatía clínicamente significativa puede verse en los primeros 5 años después de que se hace el diagnóstico inicial de la diabetes.
- En los pacientes con diabetes tipo II, la incidencia de la retinopatía diabética aumenta con la duración de la enfermedad. De los pacientes con diabetes tipo II, 23% tienen Retinopatía No Proliferativa después de 11 a 13 años, 41% tienen después de 14 a 16 años. Aunque La Retinopatía Diabética puede ser detectada al diagnóstico de la Diabetes tipo II.²⁸
- *Control de la glucosa:* el Diabetes Control and Complications Trial, se ha demostrado que el control intensivo de la glucosa reduce la incidencia y la progresión de la retinopatía diabética en pacientes con diabetes insulino – dependiente, así mismo, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha sugerido que los niveles de hemoglobina glicosilada de menos de 7% deben ser la meta en todos los pacientes para prevenir o retrasar el inicio de las complicaciones relacionadas con la diabetes.^{19,28}
- *Enfermedad renal:* como se ha demostrado la proteinuria y elevados niveles BUN y creatinina, son excelentes predictores de la presencia de retinopatía. Probablemente esto es debido al hecho de que ambas condiciones son causadas por el daño microangiopático. La evidencia sugiere que el tratamiento agresivo de la nefropatía puede tener un efecto beneficioso sobre la progresión del glaucoma neo vascular y retinopatía diabética.^{19,28,29}
- *Hipertensión sistémica:* se ha correlacionado bien con la presencia de retinopatía. Independientemente, la hipertensión también puede complicar la diabetes, ya que puede causar cambios vasculares de origen hipertensivo, que se superponen a la retinopatía diabética preexistente, comprometido aún más el flujo sanguíneo de retina.^{19,28,29}
- *Dislipidemia:* (lípidos elevados) esta alteración aumenta la permeabilidad de los vasos retinianos y contribuye a la formación de exudados duros. La razón detrás de estos no está clara. Los estudios realizados acerca de la dislipidemia en pacientes con Diabetes Mellitus han demostrado que

niveles altos de colesterol se asocian con la presencia de exudados en la retina. *Klein* y otros, han publicado un estudio en el que relacionan la presencia de exudados duros con niveles altos de lipoproteínas A y de baja densidad. Con respecto a los niveles altos de triglicéridos, se ha publicado su asociación con la aparición de Retinopatía Diabética Proliferativa en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, debido a que la aterosclerosis de las arterias carótida interna y oftálmica seguida de estenosis puede provocar por sí misma hipoxia e isquemia de la retina. *Embarazo*: pacientes embarazadas sin evidencia de retinopatía diabética tienen un 10% de riesgo de desarrollar Retinopatía Diabética No Proliferativa durante su embarazo, con un daño preexistente, el rango de progresión es de 4%. ^{19,28,29}

En un estudio presentado por la revista cubana de oftalmología, en el 2009, sobre enfermedades oculares como factores de riesgo para la retinopatía diabética, se obtienen datos, que son similares a varios estudios mundiales, comprobándose como las entidades mencionadas previamente actúan en los dos tipos de Diabetes:

TABLA Nº2.3.- ENFERMEDADES SISTÉMICAS COMO FACTORES DE RIESGO EN LOS DIFERENTES TIPOS DE DIABETES

ENFERMEDADES SISTÉMICAS	TIPO DE DIABETES MELLITUS			
	DMID		DMNID	
	No	%	No	%
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	57	15.90	130	36.20
OBESIDAD	51	14.20	150	41.80
DISLIPIDEMIA	20	5.60	71	19.80
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA	1	0.30	8	2.20
ANEMIA	1	0.30	4	1.10
OTROS	5	1,40	3	0,80
TOTAL	76	21,20	283	78,80

Fuente: Revista Cubana de Oftalmología 2009,22(Sup) 216-27

En la tabla anterior, se demuestra como la hipertensión arterial, no solo es la entidad más frecuente en ambos tipos de diabetes, sino que se constituye como el factor de riesgo principal, en el estudio conducido. A la Hipertensión Arterial, le siguen la obesidad y dislipidemia. En cuarto lugar la Enfermedad renal crónica y la anemia. El papel de estas entidades será analizado también en la tesis.⁹

Se tratarán también los factores protectores, para el desarrollo de retinopatía diabética, en estos se describen enfermedades oculares como el glaucoma, miopía, retinosis pigmentaria en una frecuencia que se muestra a continuación:

TABLA Nº2.4 ENFERMEDADES OCULARES COMO FACTORES PROTECTORES EN LOS DIFERENTES TIPOS DE DIABETES

FACTORES PROTECTORES	TIPO DE DIABETES MELLITUS			
	DMID		DMNID	
	No	%	No	%
GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO	46	12.8	116	32.3
OCLUSIÓN DE LA ARTERIA CENTRAL DE LA RETINA	19	5.3	29	8.0
ATROFIA ÓPTICA	10	2.8	21	5.8
RETINOSIS PIGMENTARIA	4	1.1	6	1.7
MIOPIA MAYOR A 5D	8	2.2	72	20
TOTAL	76	21.2	283	78.8

Fuente: Revista Cubana de Oftalmología 2009,22(Sup) 216-27

En la tabla precedente se describen como factor protector predominante al glaucoma primario de ángulo abierto, seguido de la oclusión de la arteria central de la retina y la atrofia óptica No se describen otros factores no oculares, destacando se este aspecto como limitación del estudio.

En la variedad proliferativa el principal elemento fisiopatológico es la formación de neo vasos como resultado de la isquemia del tejido retiniano (razón por la que es considerada retinopatía hipóxica); vasos que se pueden localizar en la papila, o en cualquier otra parte de la retina y que, al romperse, determinan hemorragias vítreas, preretinianas y proliferación fibrosa que ejerce tracción sobre la misma retina y ocasiona su desprendimiento.^{9,17,18}

La retinopatía proliferativa no es muy frecuente durante los primeros 10 años de enfermedad, sin embargo, después de 15 a 25 años aumentan considerablemente la incidencia, intensidad y gravedad de las lesiones de 18% a 40%.⁹

La neo vascularización se observa más comúnmente en los límites de retina con rica perfusión y comúnmente se producen a lo largo de las arcadas vasculares y en la cabeza del nervio óptico. Nuevos vasos se abren paso y crecen a lo largo de la superficie de la retina y en la cara posterior de la capa hialina. Estos nuevos vasos rara vez causan compromiso visual, sin embargo, son frágiles y muy permeables y fácilmente se rompen por la tracción vítrea, lo que conduce a la hemorragia en esta cavidad vítrea o el espacio preretinal. Inicialmente, estos nuevos vasos sanguíneos están asociados con una pequeña cantidad de formación de tejido de fibrogial, pero, a medida que aumenta la densidad neo vascular, también lo hace la formación de tejido fibroso.^{9,17,19,33}

En etapas posteriores, los vasos pueden desaparecer dejando sólo redes de tejido fibroso a vascular adherente a la retina y en la cara posterior de la hialina. Cuando el vítreo se contrae, puede ejercer una fuerza traicionar en la retina a través de estas conexiones de fibrosas. Esta tracción puede causar edema retina, y desprendimientos de retina como desgarros, que pueden llegar al desprendimiento completo. El edema macular es la principal causa de discapacidad visual en pacientes con diabetes. Unos 75.00 casos notificados de edema macular se diagnostican cada año.¹⁹

- Posiblemente debido a daño funcional y necrosis de capilares retinianos
- Edema macular clínicamente significativo (CSME) Se define como cualquiera de los siguientes:
- Engrosamiento de la retina situada 500 μm o menos desde el centro de las zona a vasculares y la fovea
- Exudados duros con desprendimiento de retina engrosamiento μm 500 o menos desde el centro
- Desprendimiento de retina de tamaño más grande situado dentro del diámetro del disco óptico.

El edema macular es clínicamente significativo (EMCS): cuando existe engrosamiento o exudados que alcanzan el centro de la mácula (fovea) o cuando existe engrosamiento o exudado situado a menos de 500 micrones del centro de la mácula o un engrosamiento que tiene al menos un área papilar, ubicado, al menos en parte, a menos de 1 diámetro papilar del centro de la mácula. Así, según el patrón de difusión angiográfico encontramos:

*Edema macular clínicamente significativo focal, (EMCS focal) que se produce por la filtración de uno o algunos microaneurismas los cuales son de fácil identificación.¹⁹

*Edema macular clínicamente significativo difuso, (EMCS difuso) se produce por una capilaropatía extensa, distribuida en forma dispersa en el área macular, aquí no se distingue en forma precisa el origen de la filtración.^{19,28}

A veces se puede observar junto al edema macular, la coexistencia de áreas maculares de oclusión capilar, maculopatía isquémica, que también produce pérdida visual y ensombrece el pronóstico visual del paciente. La patogenia del Edema Macular Diabético (EMD), es compleja y no del todo conocida. Las

diferentes vías patogénicas implicadas convergen en un hecho fundamental: la disrupción de la barrera hematorretiniana (BHR).^{20,22}

Ésta tiene dos componentes: la disrupción de la barrera hematorretiniana interna, formada por el endotelio retiniano y una red de células gliales (astrocitos y células de Müller), y la disrupción de la barrera hematorretiniana externa.^{17,18}

El proceso inicial en la patogenia de la retinopatía diabética (RD) es la hiperglucemia crónica y los cambios metabólicos asociados, como son la formación de productos finales de glicación avanzada, el aumento del diacilglicerol (DAG) y del estrés oxidativo.¹⁸

Este ambiente metabólico anómalo altera la estructura y la función de los vasos retinianos (se forman micro aneurismas, aumenta la leucostasis, se produce vasoconstricción e isquemia) y estimula o inhibe la síntesis y secreción de mediadores por parte de las células retinianas, y el endotelio.^{22,24}

Estos mediadores actúan de forma directa sobre la disrupción de la barrera hematorretiniana y el vítreo. Un desequilibrio entre mediadores por edema y anti edema, a favor de los primeros, incrementa la permeabilidad de la disrupción de la barrera hematorretiniana. Sin duda, el más conocido, y probablemente el más importante de estos mediadores, es el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.^{17,22}

La hiperglucemia, el estrés oxidativo, el aumento del diacilglicerol a través de la proteinquinasa C, la hipoxia y otros mediadores como la Interleuquina-6 y la Interleuquina-8 inducen su expresión. Otra complicación es el glaucoma neo vascular, que es secundario a la formación de vasos anormales en el iris y en el seno cameral, formando una membrana fibrovascular que recubre el trabéculo escleral y determina sinequias, lo que resulta en un aumento acentuado de la presión intraocular.^{17,18,24}

El edema macular diabético es la principal causa de pérdida de visión en el paciente diabético, y se debe a fuga de los micro aneurismas en el área macular y a falla de las barreras hematorretinianas tanto interna, como externa. Clínicamente, a la biomicroscopía la retina se observa edematosa, engrosada y de color grisáceo, debiéndose determinar la presencia o no de edema macular clínicamente significativo, que amenaza el centro de la mácula y, por lo tanto, la visión. ¹⁷

2.5.2 CLASIFICACIÓN DE RETINOPATÍA DIABÉTICA (RD)

Según el grado de evolución de la microangiopatía y el traspaso de los límites de la retina (membrana limitante interna), la retinopatía diabética se clasifica en retinopatía diabética no proliferante (RDNP) y en retinopatía diabética proliferante (RDP). Esta clasificación es efectuada según parámetros fotográficos realizados por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study y verificados por la Airlie House Grading System. ^{22,24}

2.5.2.1 Retinopatía Diabética no Proliferante (RDNP)

Corresponde a las etapas iniciales de la retinopatía, en la cual existe principalmente una alteración de la permeabilidad de la microcirculación y se clasifica según las lesiones presentes y la extensión de ellas. Para medir la extensión y ubicación de las lesiones, se divide la retina en cuatro cuadrantes con 2 líneas perpendiculares que pasan por el centro de la papila. ^{22,24}

Los hallazgos de la Retinopatía Diabética no proliferativa son:

RDNP leve o mínima: Presencia de al menos 1 microaneurismas.

RDNP moderada: Presenta microaneurismas exudados duros y hemorragias (superficiales y profundas), en al menos uno de los cuadrantes. Se aprecia también la presencia de manchas algodinosas, rosarios venosos y AMIRs.

RDNP severa: Presencia de hemorragias (superficiales y profundas) en 4 cuadrantes, o rosarios venosos en 2 cuadrantes o AMIR en al menos 1 cuadrante.

RDNP muy severa: Presencia de 2 (coexisten) de los 3 criterios de RDNP severa.

2.5.2.2 Retinopatía Diabética Proliferante. (RDP)

La isquemia progresiva que se produce en la Retinopatía Diabética debido al cierre capilar, tiene como consecuencia la formación de neovasos, los cuales junto a la proliferación de tejido fibroso que los acompaña se extienden fuera de los límites de la retina, sobrepasando a membrana limitante interna (MLI)), lo que se denomina proliferación extra retinal. ^{22,24}

Estos vasos de neoformación resultan principalmente de la acción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el cual es estimulado por la isquemia retinal persistente. Los vasos de neoformación a su vez son histológicamente diferentes de los vasos retinales normales, estos no conservan la función de barrera hematoretinal, por lo que filtran y sangran con facilidad y crecen sustentados en un tejido fibroso con gran capacidad contráctil. ^{17,20,22,24}

Estas características asociadas en el diabético a una adherencia vitreoretinal alterada que dificulta el proceso natural de desprendimiento posterior del vítreo (factor de buen pronóstico evolutivo), son responsables de las hemorragias prerretinales, hemorragias vítreas y desprendimientos retinales traccionales.

En etapas avanzadas, los neovasos pueden aparecer en el esfínter del iris (rubeosis del iris) y migrar a través de su superficie al ángulo iridocorneal, lugar donde se encuentra el trabéculo, bloqueando de este modo la salida de humor acuoso, dando origen al glaucoma neovascular, cuadro clínico de mal pronóstico visual. ^{22,24}

La clasificación de la retinopatía diabética proliferativa se basa en la ubicación y extensión de los neovasos. Hallazgos resumidos en tabla No 7: ¹⁸

RDP leve. Presencia de neovasos que crecen sobre la retina, en 1 ó más cuadrantes, en un área total no mayor de ½ área papilar. Sin hemorragia preretinal o vítrea.

RDP moderada. Presencia de neovasos que crecen sobre la superficie retinal en un área mayor de medio diámetro papilar, o neovasos de localización papilar que tienen un área menor al tercio de la superficie papilar. Sin hemorragia preretinal o vítrea.¹⁸

RDP de alto riesgo. Presencia de neovasos que crecen sobre la superficie papilar, con un área mayor al tercio del área papilar. Presencia de hemorragia preretinal o vítrea.¹⁸

RD avanzada. Presencia de desprendimiento retinal traccional que compromete el área macular, o presencia de rubeosis del iris. Hemorragia vítrea que impide tratamiento láser convencional.¹⁸

TABLA Nº 2.5. HALLAZGOS ENCONTRADOS EN EL FONDO DE OJO DE PACIENTES CON RDNP

HALLAZGOS	CARACTERÍSTICAS
Microaneurismas	por lo menos uno, en Retinopatía Diabética No Proliferativa leve
Hemorragias	Ocupan varios cuadrantes del disco óptico
Exudados	Duros y suaves
Isquemia retiniana	Cambios hacia estadios proliferativos

FUENTE: Fadia T Shay. Diabetic retinopathy. Clinical Ophthalmology 2007:1(3) 259–265. Año 2007.

TABLA Nº 2.6. HALLAZGOS ENCONTRADOS EN EL FONDO DE OJO DE PACIENTES CON RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA

HALLAZGOS	CARACTERÍSTICAS
Microanurismas	Signo temprano, secundario a daño de la pared por pérdida de pericitos, existe acumulo de fibrina y glóbulos rojos.
Hemorragia	Secundaria a la ruptura de aneurismas, puede ser en punteado o como llama.
Edema retiniano y exudados	Causados por la ruptura de la barrera hemato retiniana, permitiendo el paso de proteínas y lípidos.
Exudado algodonoso	Causada por el infarto de las fibras nerviosas por la oclusión peroarteriolar.
Deformidad venosa	Adyacente a zonas de pobre perfusión.

FUENTE: Fadia T Shay. Diabetic retinopathy. Clinical Ophthalmology 2007:1(3) 259–265. Año 2007

El nivel de hemoglobina glicosilada es también importante en el seguimiento a largo plazo, y para el cuidado de los pacientes con diabetes y retinopatía diabética. Controlar la diabetes y mantener el nivel de hemoglobina glicosilada en el rango de 6-7% son los objetivos en la gestión óptima de la diabetes y la retinopatía diabética.^{22,24}

Si se mantienen los niveles, entonces la progresión de la retinopatía diabética es reducida sustancialmente, de acuerdo con el Diabetes Control and Complications Trial.^{10, 22,24}

La retinopatía diabética (RD) es uno de los efectos del mal control de la diabetes y se comporta de forma diferenciada a través del tiempo según el tipo

clínico de Diabetes Mellitus. En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 rara vez se encuentra retinopatía en los primeros 5 a 10 años. A partir de los 10 y hasta los 15 años es posible detectar algún signo de retinopatía en el 75% a 95% de los casos”.^{22,24}

En la década de los setenta se inician los que serían los precursores de los tratamientos actuales: la foto-coagulación con láser de Argón y la vitrectomía por pars plana. Entre los años setenta y los noventa, se llevan a cabo los cuatro estudios más importantes en lo referente a la evolución y tratamiento de la Retinopatía Diabética: el Diabetic Retinopathy Study (DRS), el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), el Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) y el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).²⁴

Estos estudios son los que han sentado las bases para el manejo moderno de la Retinopatía Diabética, el cual ha permitido mejorar en forma sustancial el pronóstico de esta enfermedad.²⁰

2.6 RELACIÓN ENTRE NEFROPATÍA Y RETINOPATÍA DIABÉTICA

Se ha descrito en la literatura internacional la correlación que existe entre la Retinopatía Diabética (RD) y la Nefropatía Diabética (ND), su coexistencia se asocia con una declinación más rápida de la función renal y mayor mortalidad en los diabéticos tipo 2. Se ha reportado que alrededor de 45% de los pacientes diabéticos con micro albuminuria tiene algún grado de retinopatía y que sólo entre 20 y 45% de los pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria no muestra lesiones de retinopatía diabética.^{10,12,27}

La micro albuminuria, cuya prevalencia en los pacientes diabéticos es de 15 a 20%, es un marcador de riesgo no sólo para enfermedad renal y cardiovascular, sino también para morbilidad ocular severa.^{10, 32,33}

Sin embargo, en la mayoría de los estudios de nefropatía y retinopatía diabética no se ha evaluado ni la presencia de edema macular ni el daño renal

que inicia antes de que aparezca la micro albuminuria, la cual tradicionalmente se ha utilizado como variable de estudio. La progresión de la nefropatía diabética sigue un ciclo que se puede esquematizar de la siguiente manera: 33,34

FIGURA Nº 2.2 PROGRESIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA, Y SUS FACTORES INTERVINIENTES



Aunque la creatinina sérica también puede usarse para estimar la función renal, se ha descrito que de forma aislada es un pobre pronosticador de la filtración glomerular. La clasificación de nefropatía diabética de Mogensen califica a la micro albuminuria como un estadio III (incipiente); los grados previos indican cambios inducidos por la diabetes, por lo que el empleo de esta clasificación es útil para detectar alteraciones tempranas que podrían tener mayor probabilidad de respuesta al tratamiento. 32,33,34

La fuga de líquido intravascular en el Edema Macular podría relacionarse con alteraciones que también afecten al riñón, y que no sean detectadas de manera sistemática. Se realizó un estudio para identificar la presencia de nefropatía diabética en pacientes con Edema Macular, y estimar la probabilidad de detectar la primera tempranamente.

Los estudios como el United Kingdom Prospective Diabetes Study, han demostrado esta relación, destacando: 12,27

- La Retinopatía Diabética, precede a la Nefropatía, sobre todo en pacientes diabéticos tipo 1,
- La ausencia de retinopatía en pacientes diabéticos con proteinuria, podría descartar la presencia de nefropatía
- En el 10% de pacientes con nefropatía, puede hallarse una segunda enfermedad glomerular
- Los factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía, son los mismos que para la Retinopatía Diabética, entre estos: la Hipertensión Arterial, hiperglucemia sostenida, micro albuminuria, dislipidemia, tabaquismo, etc.
- En pacientes con enfermedad renal en estadio terminal, y terapia sustitutiva con hemodiálisis, se ha relacionado que el uso de eritropoyetina, con una mayor incidencia de retinopatía, al observarse que este medicamento actúa como un factor de crecimiento angiogénico.

Por lo tanto, nuestro principal mensaje es que la mejor manera de prevenir la aparición (y frenar la progresión) de la retinopatía y nefropatía diabéticas es luchar porque nuestros pacientes (diabéticos tipo 2 y tipo 1) tengan el mejor control glucémico posible, entendiéndose por tal una hemoglobina glicosilada entre 6.5 y 7,0 %.

2.7 HEMOGLOBINA GLICOSILADA: HbA1C

La hemoglobina es la proteína encargada de transportar el oxígeno de los pulmones al resto del cuerpo y se encuentra dentro de los eritrocitos. Al igual que otras proteínas, la hemoglobina se une con azúcares como la glucosa. Entre más altos sean los niveles de glucosa en sangre más se une (glicosilada) a la hemoglobina".²¹

Puesto que los glóbulos rojos tienen una vida de 120 días, es posible saber de esta forma como han estado sus concentraciones de glucosa durante los últimos tres meses.

Hemoglobina A1c refleja ambas, la glucosa en ayunas y Glucosa Postprandial. La glucemia en ayunas está influenciada por la producción de glucosa hepática y la sensibilidad a la insulina. La Glucosa Postprandial está influida por glucosa preprandial, la secreción de insulina y las cargas de glucosa provenientes de las comidas y sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos.^{21,37, 38}

En otras palabras, la prueba hemoglobina glicosilada revela el control a largo plazo de su glucosa en los últimos tres meses. Los valores de hemoglobina glicosilada empiezan a reflejar cambios importantes en la dieta y terapia aproximadamente de 3 a 4 semanas después del cambio.

Actualmente se considera a la hemoglobina glicosilada, como un criterio diagnóstico de diabetes mellitus, y como parámetro de control metabólico. La Hemoglobina glicosilada proporciona una alternativa práctica para la detección de la hiperglucemia, y es más conveniente y reproducible que la medición de glucosa en la sangre.

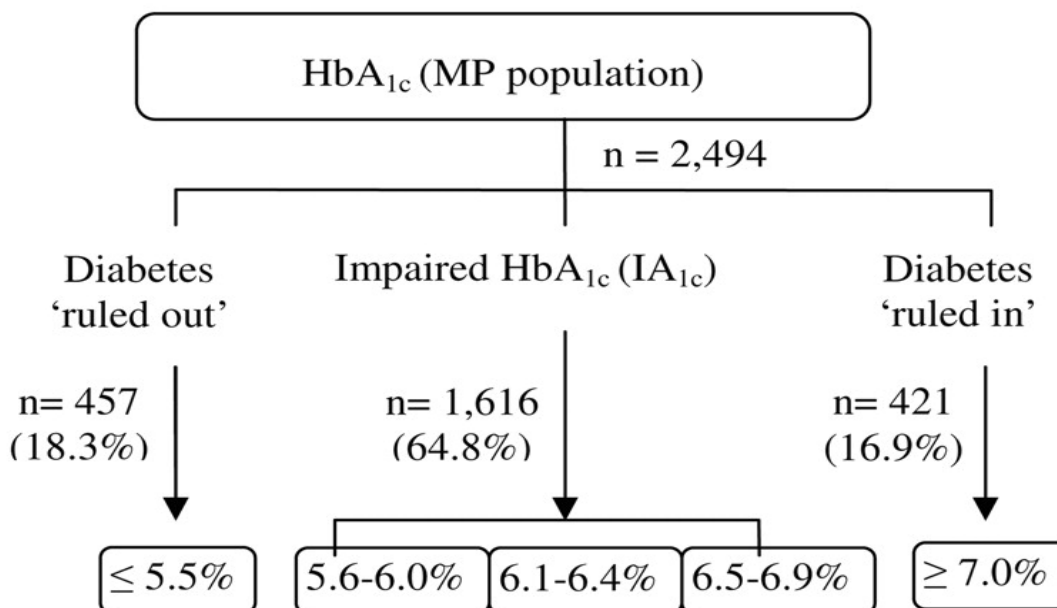
En los nuevos estudios como Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) y el ensayo Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE), se valora el comportamiento de la diabetes y sus complicaciones, y como el tratamiento intensivo y el control glucémico se comportan bajo estas

condiciones, así se demostraron: una disminución en la progresión de la albuminuria, con el control intensivo de los niveles glucémicos, aunque no se evidenció un efecto significativo en los índices de eventos cardiovasculares, o complicaciones micro vasculares”.^{21, 37,38}

Las directrices de la Asociación Americana de endocrinólogos clínicos (AACE) recomiendan niveles de hemoglobina glicosilada de iguales o inferiores a 6,5%. La sociedad europea de Cardiología (ESC) y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (EASD) recomiendan 6,5%, en cambio la Asociación Americana de Diabetes ha recomendado un valor de < 7%. Según los resultados, y los criterios de los expertos se considera que los valores de < 7% ó < 6,5% puede ser recomendable para personas jóvenes que tendría mayor expectativa de vida.²¹

A continuación se expone, los resultados presentados por la Asociación Americana de Diabetes, utilizando los puntos de corte de hemoglobina glicosilada, para diagnóstico y evaluación de la Diabetes Mellitus tipo 2, en una población de 2400 pacientes, del hospital de Melbourne, Australia, el mismo que se propone como referente comparativo para el presente estudio.^{38,39,40}

FIGURA Nº 2.3. APLICACIÓN DE LOS PUNTOS DE CORTE PARA EL DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE LA DM2



CLASIFICACIÓN DE LA ASOCIACION AMERICANA DE DIABETES					
	<0=5.5%	5.6-6.0%	6.1-6.4%	6.5-6.9%	>0=7.0%
NORMAL	275	342	123	31	2
IFG / IGT	163	290	255	121	28
DIABETES	19	100	144	210	391
TOTAL	457	732	522	362	421
PREVALENCIA DE DIABETES	4.2%	13.7%	27.6%	58.0%	92.9%

FUENTE: *Diabetes Care April 2010 vol. 33 no. 4 817-819*

Utilizando un valor de corte de hemoglobina glicosilada de 5,5% o menos, la sensibilidad para la presentación de diabetes fue 98,7%. Con el uso de un valor de corte de hemoglobina glicosilada de 7,0% o más, la especificidad fue 98,2% a 100%. Valores que se según la fuente, pueden ser aplicados para determinar la presentación de complicaciones micro y macro vasculares como la retinopatía diabética.^{37, 40,41,42}

**TABLA No 2.7. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA DETERMINACIÓN DE
HbA1C VERSUS GLUCOSA BASAL**

	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Glucosa Basal	Criterio actual para el diagnostico de dm2	requiere que el paciente se encuentre en ayuno
	Mide directamente la molécula causante de las complicaciones	se requiere un test de tolerancia previo
	Mas accesible en los laboratorios	necesita ser un examen estandarizado
HbA1c	Mejor parámetro de monitoreo a largo plazo	errores en pacientes con hemoglobinopatías
	No requiere ayuno	variabilidad de acuerdo a etnia y edad
	Menor variabilidad que la glucosa	Costos

FUENTE: BMJ | 5 december 2009 | Volume 339

CAPITULO III

METODOLOGIA

3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio fue de tipo observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico, con un diseño de casos y controles. Fue ejecutado sobre una población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) atendidos en la consulta externa del Hospital de las Fuerzas Armadas en la ciudad de Quito, en el periodo 2010-2011. El protocolo de investigación fue previamente presentado y aprobado por el Comité de Bioética del hospital.

3.2 POBLACIÓN Y GRUPOS DE ESTUDIO

La población fuente correspondió a todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que durante el período 2010 a 2011 acudieron a la consulta externa de Endocrinología del Hospital General N° 1 de las Fuerzas Armadas.

Los pacientes fueron seleccionados conforme los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de cualquier género.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de diabetes mellitus tipo 2, de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes.
- Pacientes con al menos un control de fondo de ojo anual realizado por Oftalmología.
- Pacientes con un mínimo de dos controles anuales de hemoglobina glicosilada.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con hallazgos de opacidad en medios de refracción (por ejemplo, catarata) durante el examen oftalmológico.
- Pacientes con retinopatía de origen no diabético.

- Pacientes con datos ausentes en su historia clínica sobre información relevante (condiciones clínicas, hallazgos laboratoriales) para el estudio.

Grupos de estudio:

Los pacientes seleccionados fueron diferenciados en dos grupos de estudio. El grupo casos se conformó con todos aquellos pacientes que tuvieron un diagnóstico oftalmológico confirmado de retinopatía diabética, independientemente del grado de la misma. Por cada caso de retinopatía se seleccionó hasta cinco controles no emparejados procedentes de la misma población de pacientes diabéticos.

3.3 CALCULO DE LA MUESTRA Y METODO DE MUESTREO

Para el cálculo de la muestra se partió de la premisa de que para identificar una relación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y la presencia de retinopatía diabética, en un primer momento estos niveles deberían corresponderse con un mal control metabólico (valores mayores de 7.0%). La frecuencia estimada de esta condición entre los pacientes diabéticos se estimó en un 45% conforme datos de otros estudios locales y se estimó que podría ser un 20% más alta en los sujetos con retinopatía. Considerando esta diferencia, así como un poder del 80% y un nivel de confianza del 95%, una asociación de por lo menos el doble ($OR=2.2$) podía detectarse con un número mínimo de 59 casos y 295 controles bajo una relación 1:5.

A fin de evitar la pérdida de sujetos potencialmente útiles para el estudio, se empleó un muestreo de tipo no probabilístico mediante el método de reclutamiento consecutivo conforme cumplimiento de los criterios de selección.

3.4 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS E INSTRUMENTOS

Los procedimientos para recolección de la información fueron uniformes tanto en los pacientes del grupo casos como en los controles. Para cada paciente se revisó en detalle las historias clínicas y se registraron sus datos demográficos

principales, al igual que detalles relevantes sobre su enfermedad: tiempo de evolución de la diabetes mellitus, tipo de tratamiento recibido, consejería nutricional y actividad física. Los hallazgos de los controles oftalmológicos fueron revisados para identificar la presencia de retinopatía diabética.

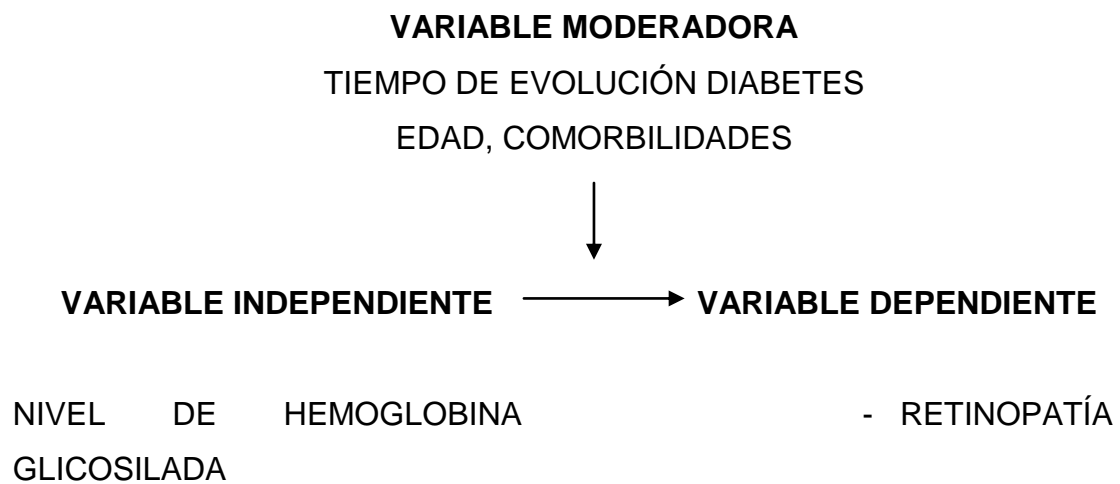
El estado metabólico se determinó a partir de los últimos exámenes de laboratorio disponibles respecto a las cifras de glucosa basal, glucosa postprandial y hemoglobina glicosilada. Fueron considerados anormales o inadecuados los valores iguales o mayores a 131 mg/dL, 181 mg/dL y 7.1%, respectivamente. Un total de cinco categorías diferentes fueron establecidas para los niveles de hemoglobina glicosilada (7.0 o menos; 7.1 a 8.0; 8.1 a 9.0; 9.1 a 10.0 y 10.1 o más).

La presencia de comorbilidades (dislipidemia, hipertensión arterial y obesidad corporal) también fue determinada. Para la calificación de la obesidad se calculó el índice de masa corporal de la persona, considerando un resultado igual o mayor a 30.0 kg/m² como valor indicador de obesidad.

Como complicaciones crónicas de la diabetes, aparte de la retinopatía, se consideró la presencia de nefropatía, neuropatía diabética y los antecedentes de infarto agudo de miocardio y enfermedad cerebrovascular.

Toda la información se recolectó mediante un cuestionario específico y posteriormente fue trasladada a una base de datos para su explotación estadística.

3.5 MATRIZ DE RELACIÓN DE VARIABLES



3.6 MATRIZ DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERATIVA EN EL ESTUDIO	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	CATEGORIA O UNIDAD
Sexo	Característica genotípica y fenotípica de la persona.	Cualitativa	Dicotómica	Masculino Femenino
Edad	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento de la persona	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos
Tiempo de evolución diabetes	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la diabetes hasta la fecha del estudio	Cuantitativa	Discreta	Años transcurridos
Tratamiento de la diabetes mellitus	Conjunto de medidas farmacológicas y no farmacológicas destinadas a lograr un buen control metabólico en pacientes con diagnostico de Diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	Solo dieta Antidiabéticos orales Insulinoterapia Combinaciones
Nivel de hemoglobina glicosilada	Valor de hemoglobina glicosilada registrado en el último control de laboratorio disponible para el paciente.	Cualitativa	Ordinal	7.0 o menos 7.1 a 8.0 8.1 a 9.0 9.1 a 10.0 10.1 o más
Mal control metabólico	Presencia de valores de hemoglobina glicosilada mayores a 7.0% en el último control de laboratorio disponible.	Cualitativa	Dicotómica	Si - No
Glucosa basal inadecuada	Presencia de un valor igual o mayor a 131 mg/dL en la glucosa basal del último control de laboratorio disponible.	Cualitativa	Dicotómica	Si - No
Glucosa postprandial inadecuada	Presencia de un valor igual o mayor a 181 mg/dL en la glucosa postprandial del último control de laboratorio disponible.	Cualitativa	Dicotómica	Si - No
Cuidado nutricional	Presencia de consejería y/o apoyo nutricional para el paciente diabético referida por el sujeto o registrada en la historia clínica.	Cualitativa	Dicotómica	Si – No
Actividad física	Presencia de actividad física regular semanal referida por el paciente o registrada en la historia clínica.	Cualitativa	Dicotómica	Si - No

Dislipidemia	Comprende situaciones clínicas en que existen concentraciones anormales de colesterol total (CT), colesterol de alta densidad (C-HDL), colesterol de baja densidad (C-LDL) y/o triglicéridos (TG), identificadas en la historial clínica.	Cualitativa	Dicotómica	Si - No
Hipertensión arterial	La Hipertensión Arterial es definida como la <u>presión</u> arterial sistólica (PAS) de 140 mm de Hg o más, o una presión arterial diastólica (PAD) de 90 mm de Hg o más, o ambas cifras. Se consideró HTA cuando así constaba registrada en la historia clínica.	Cualitativa	Dicotómica	Si - No
Obesidad corporal	Aumento de la relación peso/talla al cuadrado identificada mediante un índice de masa corporal igual o mayor a 30.	Cualitativa	Dicotómica	Si - No
Infarto agudo de miocardio	Se consideró la presencia de este antecedente patológico del paciente cuando así constaba registrado en la historia clínica.	Cualitativa	Dicotómica	Si - No
Enfermedad cerebrovascular	Se consideró la presencia de este antecedente patológico del paciente cuando así constaba registrado en la historia clínica.	Cualitativa	Dicotómica	Si - No
Tabaquismo	Uso crónica de productos procesados de la planta de tabaco.	Cualitativa	Dicotómica	Si - No
Nefropatía diabética	Complicación crónica de la diabetes definida como la presencia de proteinuria (>200 mg/litro de orina, >300 mg en 24 horas o 200 mg por gramo de creatinina en orina) o elevación de creatinina plasmática (>1.3 mg/dl en mujeres o varones de menos de 65 Kg y > 1.5 mg/dl en varones de mas de 65 Kg.) en pacientes diabéticos sin otra evidencia de lesión renal asociada.	Cualitativa	Dicotómica	Si - No
Neuropatía diabética	Complicación crónica de la diabetes caracterizada por la presencia de manifestaciones clínicas relacionadas con el daño en los nervios a causa de alteraciones vasculares.	Cualitativa	Dicotómica	Si - No

3.7 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Para la descripción de las variables cualitativas se emplearon porcentajes y para las variables cualitativas medidas de tendencia central y dispersión. Los diferentes datos demográficos, clínicos y de laboratorio fueron analizados para la totalidad de pacientes diabéticos investigados y según grupos de estudio. Cuando se consideró pertinente se calculó el intervalo de confianza al 95% de la proporción, como indicador de la precisión del estimador.

La comparación de frecuencias entre los grupos casos y controles se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado y diferencia de medias según correspondiera para el tipo de variable, considerando en cada comparación un valor de $p < 0.05$ como indicador de una diferencia estadísticamente significativa.

La asociación entre un mal control metabólico y la presencia de retinopatía diabética se estimó mediante el Odds Ratio (OR) y su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC95%). La ausencia de un cruce de la unidad en el IC95% fue considerado como estadísticamente significativo y este hallazgo se verificó mediante el cálculo del chi-cuadrado para un grado de libertad.

La estimación de un posible incremento en el riesgo de retinopatía diabética según los niveles de hemoglobina glicosilada se realizó mediante el cálculo del OR e IC95% para tendencia lineal, considerando los resultados de hemoglobina glicosilada iguales o menores de 7.0% como nivel basal ($OR=1$) de la comparación y las otras cuatro categorías como desenlaces individuales. Complementariamente se determinó el nivel de significancia estadística a través de un chi-cuadrado ajustado para la tendencia analizada.

La probabilidad de una coexistencia de neuropatía y nefropatía diabética con la retinopatía diabética, así como la posible relación de esta complicación con otros factores de riesgo identificados en los pacientes, también se determinó mediante el OR e IC95%.

Para la presentación de los resultados, cuando se consideró pertinente, se prepararon tablas sumarias de los datos y gráficas destinadas a mejorar la apreciación visual de los hallazgos.

3.8 CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

A pesar de tratarse de un estudio observacional se solicitó las autorizaciones del Director de Hospital (ANEXO No 1) y del Jefe de Servicio de Endocrinología del Hospital General de las Fuerzas Armadas Quito No1. (ANEXO No 2).

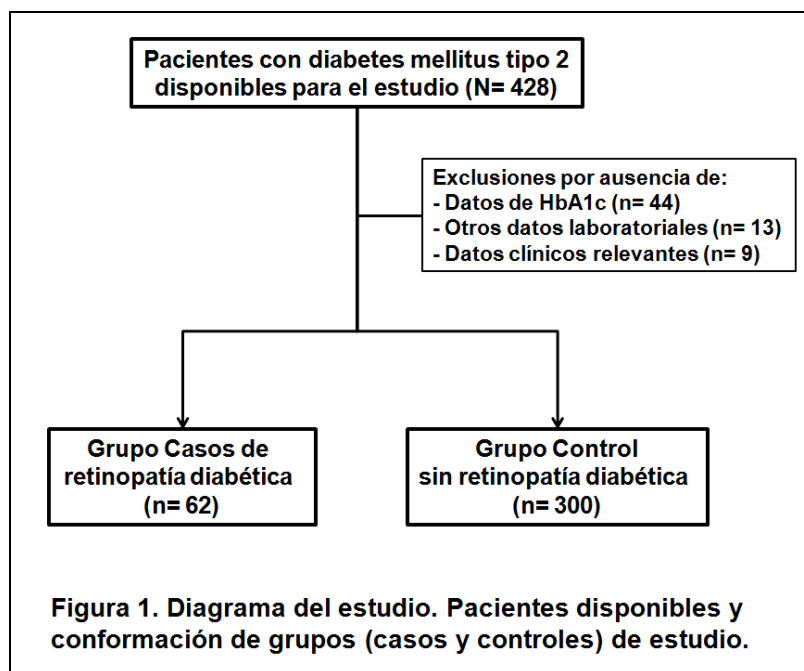
La investigación no representó riesgos para la población estudiada, fue conducida y manejada por investigadores usando un protocolo apropiado, sujeto a una revisión ética independiente y una supervisión de un comité de ética del Hospital General de las Fuerzas Armadas Quito. Se manejó las historias clínicas por números y no por nombres de los pacientes. Solo se reportaron los datos relevantes a la investigación.

Se cuidó la integridad de las carpetas de las Historias Clínicas y toda la documentación proporcionada por el Hospital General de las Fuerzas Armadas Quito.

CAPITULO IV

RESULTADOS DE LA INVESTIGACION

Durante el período 2010-2011, un número de 428 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) atendidos en consulta externa del Hospital General de las Fuerzas Armadas, se consideraron potencialmente útiles para participar en el estudio. Luego de la exclusión de 66 sujetos (a causa de faltantes en información relevante), en el grupo final de pacientes se identificaron 62 casos prevalentes de retinopatía diabética (17.1%; IC95%= 13.5% - 21.3%), los cuales conformaron el grupo de estudio principal. Otros 300 pacientes procedentes de la misma población fueron empleados como controles no emparejados, alcanzando prácticamente una relación de 5 controles por cada caso; **figura 4.1**.



4.1 CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

En el total de pacientes con DM2 estudiados (n=362) predominó el sexo femenino (61.6%) y la edad tuvo un promedio de 68.9 ± 10.9 años, con un rango de 34 a 97 años. Una importante proporción (81.2%) fueron mayores de 60 años. El 70.4% estaban laboralmente activos con alguna ocupación y los demás se dedicaban a

quehaceres domésticos o estaban jubilados. El 5.8% tenían un nivel de instrucción superior, 25.7% secundaria, 28.7% solamente primaria y 1.7% eran analfabetos. El 35.6% procedían de la ciudad de Quito y el resto de distintas ciudades del país.

Casi la mitad (46.1%) de los pacientes tenían un tiempo de evolución de la DM2 igual o mayor a 10 años y recibían un tratamiento en base a dieta exclusivamente (5.8%) o acompañada de terapia farmacológica con antidiabéticos orales (ADO) en monoterapia (40.9%; principalmente metoformina), ADO combinados (19.3%), ADO asociados con insulina (9.4%) o exclusivamente insulina (24.6%); **tabla 4.1**.

Tabla 4.1. Características generales de los pacientes con DM2 (total y por grupos de estudio).				
Característica	Total n=362 (%)	Casos n=62 (%)	Controles n=300 (%)	p
Sexo Masculino	139 (38.4)	22 (35.5)	117 (39.0)	Ns
Femenino	223 (61.6)	44 (64.5)	183 (61.0)	---
Edad (media \pm DS)	68.9 \pm 10.9	73.4 \pm 8.9	67.9 \pm 11.0	<0.001
Tiempo de DM2				
<1 año	30 (8.3)	1 (1.6)	29 (9.7)	0.03
1 a 4 años	88 (24.3)	9 (14.5)	79 (26.3)	0.04
5 a 9 años	77 (21.3)	6 (9.7)	71 (23.7)	0.01
10 años o más	167 (46.1)	46 (74.2)	121 (40.3)	<0.001
Tratamiento de DM2				
Sólo dieta	21 (5.8)	1 (1.6)	20 (6.7)	Ns
ADO en monoterapia	148 (40.9)	12 (19.4)	136 (45.3)	<0.001
ADO combinados	70 (19.3)	8 (12.9)	62 (20.7)	Ns
ADO + insulina	34 (9.4)	9 (14.5)	25 (8.3)	Ns
Sólo insulina	89 (24.6)	32 (51.6)	57 (19.0)	<0.001
Cuidado nutricional	282 (77.9)	47 (75.8)	235 (78.3)	Ns
Actividad física	222 (61.3)	33 (53.2)	189 (63.0)	Ns
<p>Los datos se presentan como número (porcentaje), salvo que se indique lo contrario. p: Nivel de significancia estadística (comparación casos vs. controles). Ns: No estadísticamente significativo. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. ADO: Antidiabéticos orales. <i>Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autores.</i></p>				

Los casos con retinopatía diabética tuvieron una edad media mayor a la de los controles (73.4 \pm 8.9 vs. 67.9 \pm 11.0 años; $p < 0.001$) y en el mismo grupo la proporción de mayores de 60 años fue más alta (91.9% vs. 79.0; $p < 0.01$). El

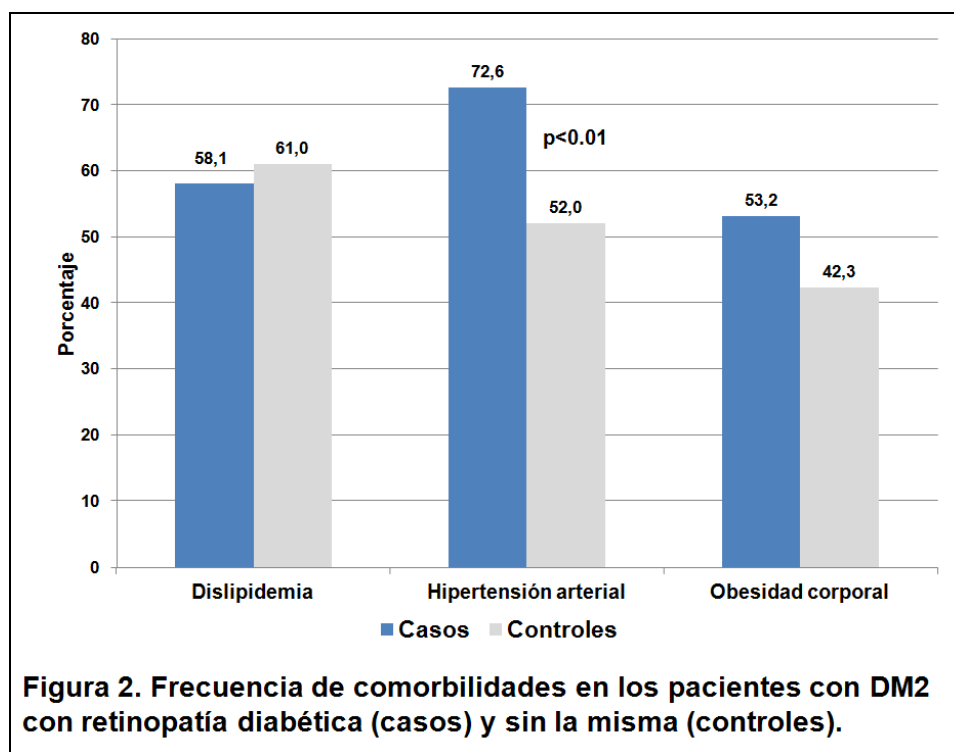
tiempo de evolución de la DM2 fue diferente entre los grupos, siendo de 10 o más años con más frecuencia en los casos que en los controles (74.2% vs. 40.3%; $p<0.001$). En los pacientes del grupo control predominó un tratamiento con ADO en monoterapia (19.4% vs. 45.3%; $p<0.001$), mientras que el empleo de insulina fue significativamente superior en los casos (51.6% vs. 19.0%; $p<0.001$); **tabla 4.1**. La presencia de actividad física regular y el apoyo en cuidados nutricionales fueron similares en los casos y los controles. El hábito tabáquico se encontró en el 7.2% de todos los sujetos, sin diferencia entre los grupos.

4.2 FRECUENCIA DE COMORBILIDADES Y COMPLICACIONES CRÓNICAS

La dislipidemia fue la comorbilidad más frecuente en el total de pacientes investigados ($n=219$; 60.5%) y la complicación crónica relacionada con la DM2 más común fue la nefropatía diabética ($n=50$; 13.8); **tabla 4.2**.

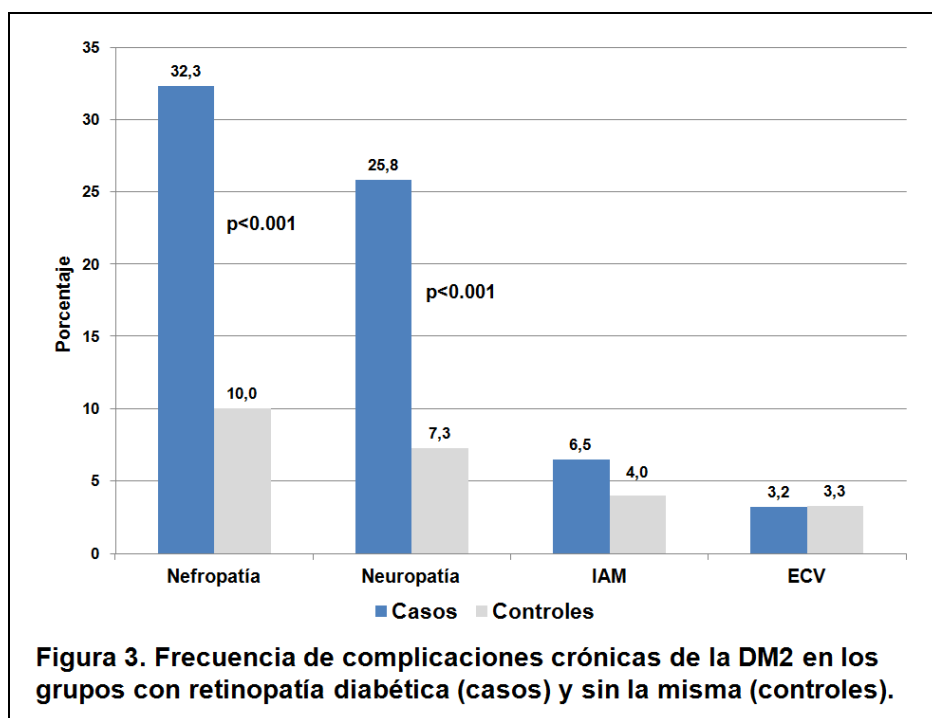
Tabla 4.2. Frecuencia de comorbilidades y complicaciones crónicas en el grupo total de pacientes con DM2.		
	Grupo total n=362 (%)	IC95%
Comorbilidad		
Dislipidemia	219 (60.5)	55.3 – 65.4
Hipertensión arterial	201 (55.5)	50.3 – 60.5
Obesidad corporal	160 (44.2)	39.1 – 49.3
Complicación crónica		
Nefropatía diabética	50 (13.8)	10.6 – 17.7
Neuropatía diabética	38 (10.5)	7.7 – 14.1
Antecedente de IAM	16 (4.4)	2.6 – 7.1
Antecedente de ECV	12 (3.3)	1.8 – 5.7
<p>Datos se presentan como número (porcentaje). Cada paciente podía presentar simultáneamente más de una comorbilidad y complicación. IC95%: Intervalo de confianza al 95% para la proporción. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. IAM: Infarto agudo de miocardio. ECV: Enfermedad cerebro-vascular. Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autores.</p>		

No hubo diferencias en el peso corporal de los casos y los controles (71.0 ± 10.8 vs. 69.8 ± 12.4 Kg; $p=ns$), ni en el índice de masa corporal promedio (30.3 ± 3.6 vs. 29.7 ± 4.7 kg/m²; $p=ns$). La frecuencia de sobrepeso (43.5% vs. 44.3%; $p=ns$) y obesidad (53.2% vs. 42.3%; $p=ns$) fueron similares entre los dos grupos. Tampoco hubo diferencias en la frecuencia de dislipidemia (58.1% vs. 61.0%; $p=ns$), pero la hipertensión arterial fue significativamente más común en los casos de retinopatía diabética (72.6% vs. 52.0%; $p<0.01$); **figura 4.2**.



La nefropatía y neuropatía diabéticas fueron complicaciones crónicas que se identificaron en mayor proporción entre los casos que en los controles; **figura 4.3**. Así, hubo una probabilidad estadísticamente significativa de que en los pacientes con retinopatía diabética existiera la presencia simultánea de nefropatía diabética (OR= 4.29; IC95%= 2.12 – 8.64; $p<0.001$) y neuropatía diabética (OR= 4.40; IC95%= 2.03 – 9.52; $p<0.001$). Por otra parte, los antecedentes de infarto agudo de miocardio y enfermedad cerebro-vascular tuvieron una baja frecuencia, muy

similar en ambos grupos de estudio y sin relación estadística con la retinopatía. No se encontró ningún caso de amputaciones a causa de pie diabético.



4.3 RELACIÓN ENTRE NIVELES DE HBA1C Y RETINOPATÍA

De acuerdo a los resultados del último control glucémico disponible, se encontraron cifras inadecuadas de glucosa basal (igual o mayor a 131 mg/dL) en el 42.8% (IC95%= 37.8% - 47.9%) de todos los pacientes con DM2; y de la glucosa postprandial (igual o mayor a 181 mg/dL) en el 38.4% (IC95%= 33.5% - 43.5%). La hemoglobina glicosilada (HbA1c) tuvo un promedio de 7.9 ± 1.6 con un rango de 5.0 a 14.0. En total 233 pacientes con DM2 tuvieron valores de HbA1c mayores a 7.0, con lo cual la frecuencia general de mal control metabólico fue elevada, alcanzando el 64.4% (IC95%= 59.3% - 69.1%).

Los valores promedio de la glucosa basal y glucosa postprandial no mostraron diferencias entre los grupos de estudio, pero en los casos de retinopatía diabética

se observó una HbA1c media significativamente superior en relación a la existente en los controles (8.3 ± 1.4 vs. 7.8 ± 1.6 ; $p=0.02$); **tabla 4.3**

Tabla 4.3. Valores de glucemia y hemoglobina glicosilada en los pacientes con DM2 (total y por grupos de estudio).				
Parámetro de laboratorio	Total n=362 (%)	Casos n=62 (%)	Controles n=300 (%)	p
Glucosa basal (mg/dL)	134.1 \pm 43.0	137.5 \pm 50.6	133.4 \pm 41.3	Ns
Glucosa postprandial (mg/dL)	169.3 \pm 67.2	182.5 \pm 67.4	166.5 \pm 67.0	Ns
Hemoglobina glicosilada (%)	7.9 \pm 1.6	8.3 \pm 1.4	7.8 \pm 1.6	0.02
<p>Datos se presentan como media \pm desviación estándar. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. p: Nivel de significancia estadística (comparación casos vs. controles). Ns: No estadísticamente significativo. <i>Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autores.</i></p>				

En los casos y en los controles fue similar el número de pacientes que tenían cifras inadecuadas en la glucosa basal (46.8% vs. 42.0%; $p=ns$) y en la glucosa postprandial (48.4% vs. 36.3%; $p=ns$); y ninguna de estas dos alteraciones se asoció con la presencia de retinopatía diabética ($OR= 1.21$ [IC95%= 0.68 – 2.18] y $OR= 1.64$ [IC95%= 0.91 – 2.95], respectivamente). Por otra parte, el mal control metabólico (HbA1c superior a 7.0%) fue significativamente superior entre los casos (79.0% vs. 61.3%; $p<0.01$) y se asoció estadísticamente con la presencia de la retinopatía diabética ($OR= 2.38$; IC95%= 1.19 – 4.83; $p<0.01$).

Considerando los distintos niveles de HbA1c la distribución de sujetos casos y controles fue similar, excepto en la categoría de valores adecuados en la cual hubo más personas sin la retinopatía (21.0% vs. 38.7%; $p<0.01$). No obstante, tomando en cuenta al adecuado control metabólico (HbA1c igual o menor a 7.0%) como nivel basal libre de riesgo ($OR=1.0$), se observó un incremento en la tendencia del riesgo asociado para retinopatía diabética, desde casi el doble ($OR=1.94$) con cifras de HbA1c entre 7.1 y 8.0 hasta más del triple ($OR=3.49$) cuando los valores de HbA1c fueron iguales o mayores a 10.1; **tabla 4.4 y figura 4.4**

Tabla 4.4 Estimación del incremento de riesgo de retinopatía diabética según los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c).

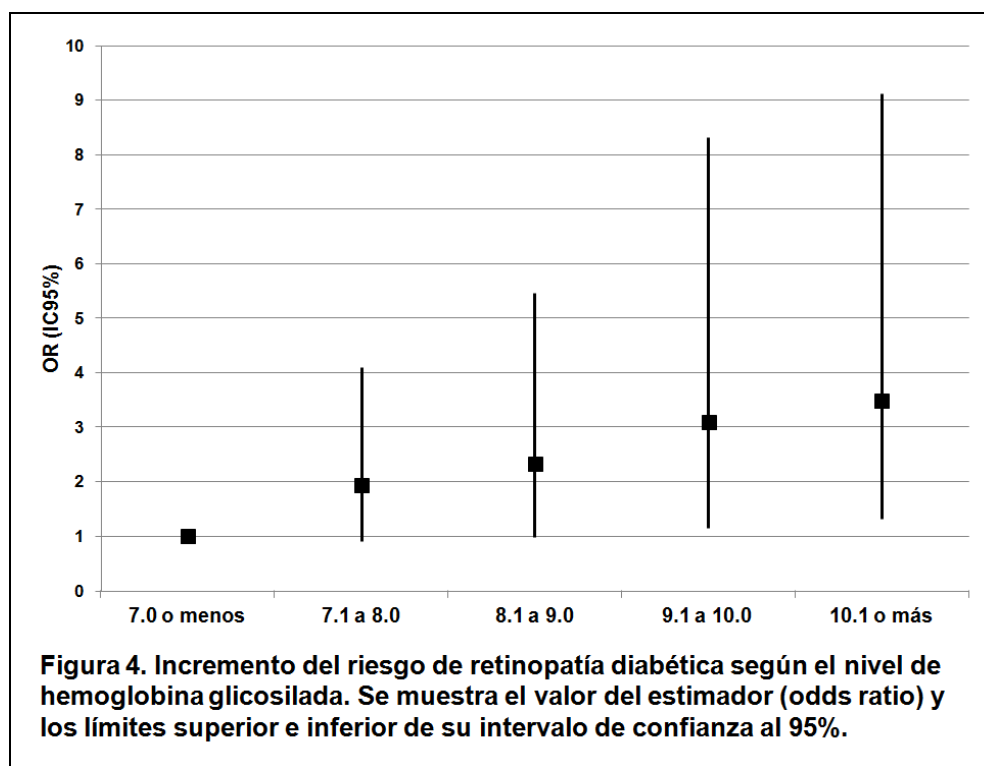
Nivel de HbA1c	Casos n=62 (%)	Controles n=300 (%)	OR (IC95%)	χ^2 - p
7.0 o menos	13 (21.0)	116 (38.7)	1.00	$\chi^2 = 8.925$ p<0.01
7.1 a 8.0	20 (32.3)	92 (30.7)	1.94 (0.91 – 4.10)	
8.1 a 9.0	12 (19.4)	46 (15.3)	2.33 (0.98 – 5.47)	
9.1 a 10.0	8 (12.9)	23 (7.7)	3.10 (1.15 – 8.33)	
10.1 o más	9 (14.5)	23 (7.7)	3.49 (1.33 – 9.12)	

OR: Odds ratio; **IC95%:** Intervalo de confianza al 95% para el OR.

χ^2 : Chi-cuadrado para la tendencia lineal.

p: nivel de significancia estadística para la tendencia.

Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autores.



4.4 OTROS FACTORES ASOCIADOS CON LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

De los distintos factores investigados, aquellos relacionados con las características de las personas y de la DM2 que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la retinopatía diabética fueron la edad mayor de 60 años y un tiempo de evolución de la enfermedad igual o mayor a 10 años; **tabla 4.5**. También se encontró una asociación franca con el tratamiento basado en el uso de insulina, tanto cuando se empleaba como único fármaco (OR= 4.55; 2.46 – 8.42; $p<0.001$) como al considerar en el análisis también los usuarios que recibían de forma conjunta ADO (OR= 5.20; IC95%= 2.89 – 9.30; $p<0.001$).

Tabla 4.5. Asociación de riesgo entre distintos factores (clínicos, hábitos y comorbilidades) y retinopatía diabética.				
Factor	Casos n=62 (%)	Controles n=300 (%)	OR (IC95%)	p
Sexo masculino	22 (35.5)	117 (39.0)	0.86 (0.47 – 1.58)	Ns
Mayor de 60 años	57 (91.9)	237 (79.0)	3.03 (1.11 – 8.98)	0.01
Tiempo DM2 ≥ 10 años	46 (74.2)	121 (40.3)	4.25 (2.22 – 8.24)	<0.001
Uso de insulina	41 (66.1)	82 (27.3)	5.20 (2.89 – 9.30)	<0.001
Sin apoyo nutricional	15 (24.2)	65 (21.7)	1.15 (0.60 – 2.19)	Ns
Inactividad física	29 (46.8)	111 (37.0)	1.49 (0.86 – 2.59)	Ns
Tabaquismo	5 (8.1)	21 (7.0)	1.17 (0.37 – 3.45)	Ns
Obesidad corporal	33 (53.2)	127 (42.3)	1.55 (0.86 – 2.78)	Ns
Hipertensión arterial	45 (72.6)	156 (52.0)	2.44 (1.29 – 4.67)	<0.01
Dislipidemia	36 (58.1)	183 (61.0)	0.89 (0.49 – 1.60)	Ns
<p>Datos se presentan como número (porcentaje). OR: Odds Ratio; IC95%: intervalo de confianza al 95% para el OR. p: nivel de significancia estadística. Ns: no estadísticamente significativo. DM2: Diabetes mellitus tipo 2. IAM: Infarto agudo de miocardio. ECV: Enfermedad cerebro-vascular. <i>Fuente: Datos del estudio. Elaboración: Autores.</i></p>				

Los hábitos del paciente considerados potencialmente de riesgo (tabaquismo, inactividad física y falta de un apoyo en los cuidados nutricionales) no se asociaron con la presencia de retinopatía diabética.

Finalmente, de las comorbilidades presentes en el paciente, solamente la hipertensión arterial se asoció claramente con la presencia de retinopatía diabética, duplicando la probabilidad de la misma; mientras que la obesidad corporal mostró una tendencia de riesgo pero no significativa y la dislipidemia no tuvo una relación positiva; **tabla 4.5**.

CAPITULO V

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

La diabetes mellitus representa en el Ecuador un problema de salud pública de gran importancia. A pesar de ser una patología muy estudiada, hasta la realización del presente estudio existía en la literatura oftalmológica nacional escasa información sobre la prevalencia en población ecuatoriana, no teniéndose referencias comparativas más que con la literatura extranjera basada en muestras de grupos étnicos diferentes a los de este trabajo.

La población de este estudio se basó en criterios diagnósticos tanto de diabetes como de retinopatía, que han variado a lo largo de los 30 años en los que se registraron miles de estudios y que concluyó con la elaboración de este trabajo, pero que deberán ser considerados en investigaciones epidemiológicas prospectivos a futuro en los que se determine con mayor exactitud la prevalencia de esta complicación.

Ante la mayor expectativa de vida actual, los hábitos higiénico- dietéticos, los factores raciales y la carencia de educación en general y cultura sanitaria en lo específico, es de esperarse un aumento en esta epidemia metabólica y de una de sus complicaciones más devastadoras, la retinopatía diabética. Actualmente se considera como un problema de Salud Pública y, a pesar de conocerse la historia natural de la enfermedad, la existencia de un método diagnóstico aceptado, tratamiento precoz benéfico y tratamiento efectivo (láser), cuando ésta ya se estableció, la ceguera y debilidad visual resultantes, seguirán en aumento.

Conocer este hecho sólo representa el inicio de una solución parcial que sólo se concretará con la planeación adecuada de políticas gubernamentales de salud preventiva y optimización de recursos (ambos únicamente teóricos hasta el momento), y con la implementación de grupos multidisciplinarios de autoayuda conformados por la población afectada y profesionales y/o educadores en

diabetes, así como la implementación de asignaturas que den prioridad a la prevención.

El presente estudio de investigación encuentra que el 17.1% de pacientes con diagnóstico de DM2 presentan RD, comparado con el estudio australiano de Diabetes, obesidad y estilos de vida en el año 2005, en la cual la prevalencia de retinopatía diabética fue de 21,9% para personas que conocían su enfermedad previamente.

En el Singapore Malay Eye Study⁹¹ observaron que la prevalencia de RD fue del 35,4%; en el Blue Mountains Eye Study ⁹² de 29%; The Handan Eye Study 43%; en Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States 2005-2008⁹³ una prevalencia de 32,9% lo que nos muestra una alta prevalencia a nivel mundial.

Entre los grandes estudios de tamizaje regionales está el “DIA D”, realizado el año 1999 por iniciativa de la Asociación Panamericana de Oftalmología bajo la presidencia del Prof. Dr. Juan Verdaguer, donde se evaluaron 7.715 pacientes en 16 países constándose que el 40.2% presentaba algún grado de retinopatía. ^{22,43,44}

Existen estudios poblacionales específicamente diseñados para estimar la prevalencia de ceguera en Latinoamérica, pero no son específicos para retinopatía diabética. Siete estudios entre los cuales, el RACSS (Rapid Assessment of Cataract Surgical Services, de su sigla en inglés) o RAAB (Rapid Assessment of Avoidable Blindness) conducidos en Latinoamérica, describen datos acerca de la contribución de la RD en el total de los casos de ceguera. De acuerdo con estos estudios el Ecuador, el 7.1% de las causas de ceguera fueron atribuidas a RD. ^{22,,45,46}

La OMS estima que 4.8% de la ceguera global es causada por RD, pero en Latinoamérica esto aumenta al 7%., solamente nuestro país contribuye anualmente con un gran porcentaje de estos casos. Esta situación demanda y

exige mejorar la atención y control del paciente con DM2, lo que deja claro que se debe actuar como lo sugieren las guías internacionales de diabetes mellitus 2 y realizar un chequeo oftalmológico anual, por la alta prevalencia de retinopatía.

Cabe anotar que un estudio realizado en la ciudad de Quito, en el año 2008, sobre Factores relacionados con el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en tres hospitales de la ciudad, se encontró una prevalencia de RD del 42%.⁴⁷

Este estudio no es el único, así mismo en un artículo de tesis, sobre prevalencia de RD y sus factores de riesgo llevado a cabo en el Hospital Pablo Arturo Suarez, se describió una prevalencia de RD del 32.9% del 2010 a 2011.⁴⁸ En nuestra tesis la prevalencia de retinopatía alcanzó un 17.12%, cifra que se encuentra en relación a los datos de los estudios internacionales y nacionales.

La población de pacientes atendidos se caracterizó por tener una edad de 68 años o más, predominó el género femenino, con un 61.6%, y casi la mitad (46.1%) tenían un tiempo de evolución de la diabetes superior a los 10 años, otro hecho que vemos estrechamente relacionado con el desarrollo de RD, ya que se ha descrito que de un 20 a 30% de la Población Diabética tendrá cierto grado de RD

Es una complicación tardía que afecta, después de 20 años, a más del 90% de los casos de diabetes tipo I (DM 1) y a más del 60% del tipo II (DM2). Con respecto a esto y su correlación con retinopatía diabética encontramos en el estudio realizado en Jordania en conjunto con la universidad y el centro nacional de diabetes, genética y Endocrinología se observó que la distribución RD comenzó hacerse notoria a partir de los 5 años o más de evolución de la diabetes mellitus con un 99% de los casos en los rangos superiores de 5 años con una p de 0,005.⁴⁶

En el Sigapure Malay Eye Study (SMES)⁹¹ el promedio de edad de personas con RD fue de 12 años con una p de <0.001, en el presente estudio la correlación

entre tiempo de evolución de la diabetes y riesgo de aparición de retinopatía diabética se puede observar que las personas con 10 años o más años en el grupo de casos con un 74.2% vs. 40.3%; $p < 0.001$, tienen más riesgo de desarrollar la RD.

En este estudio se pudo observar que entre el tiempo de evolución de la DM2 fue diferente entre los dos grupos, siendo 10 años o más en el grupo de casos (74.2% vs 40.3%; $p < 0.001$) esto nos indica que más de la mitad de los pacientes en este rango de edad desarrollan RD siendo una cifra considerable.

En nuestro estudio observamos dentro de las comorbilidades a la hipertensión arterial se asocia a una mayor progresión de lesiones de retinopatía diabética; concomitantemente a la Diabetes, la hipertensión arterial estuvo presente en un 55.5% del total de casos, y fue significativamente más común en los casos de retinopatía diabética 2.6% vs 52.0%; $p < 0.01$ lo que significa que una persona con DM2 que tenga HTA tiene el doble de riesgo de desarrollar retinopatía diabética que aquella que solo presentan DM2. Si bien en nuestro estudio no podemos concluir sobre el tipo de retinopatía, y con estos datos, tampoco podremos afirmar si se trata o no de una retinopatía diabética o hipertensiva, la relación de hipertensión con el daño vascular a nivel retiniano es innegable.

Si comparamos cifras internacionales, en el estudio de prevalencia de RD en los EEUU,⁴⁹ encontraron que el promedio de tensión arterial con el cual se correlacionó la asociación con retinopatía diabética fue de 134/67 mm Hg con una $p < 0.04$; de allí la importancia de los objetivos de tensión arterial en personas con diabetes deben ser menor de 130/80 mm Hg.

En el SMES^{49,50} se determinó que cifras de tensiones arteriales por encima de 150mmHg de la sistólica se asoció a RD con una $p < 0.001$, Además en un estudio prospectivo realizado entre 1977-1999, se demostró la importancia del control intensivo de la presión arterial que disminuye el riesgo de evolución de una

retinopatía del 47% tras nueve años de seguimiento. También se definió que al reducir 10 mm Hg la presión arterial sistólica había una disminución del 13% del riesgo de evolución de cualquier complicación.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la hipertensión arterial son dos entidades, estrechamente relacionadas por mecanismos etiopatogénicos múltiples, que suelen presentarse con frecuencia asociadas en la práctica clínica. Su coexistencia implica un alto riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que se han establecido unos objetivos de control de la presión arterial, específicos para el paciente con diabetes.

Además, la hipertensión en este contexto tiene características diferenciales con la población general que la convierten en un factor de riesgo asociado que debe tratarse con la máxima prioridad. Tras hacer un correcto diagnóstico de hipertensión, deben introducirse los cambios apropiados en los hábitos de vida del paciente que permitan una mejora del perfil metabólico global. Con frecuencia se precisará tratamiento farmacológico con más de un antihipertensivo para alcanzar los objetivos marcados en la DM2.

Como es evidente, los mecanismos de producción de la hipertensión arterial, en esta población son múltiples, lo que hace que el control de las cifras de Presión Arterial sea complicado y, en numerosas ocasiones, requiera más de un fármaco. Habitualmente, actuar sobre un único factor será insuficiente, y deberemos recurrir a combinaciones que bloqueen distintos procesos etiopatogénicos.

Los resultados de los estudios ONTARGET, TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) y ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)^{51,52} han mantenido el debate sobre la máxima reducción de la presión arterial (PA) y el tratamiento combinado óptimo. Sus resultados abrieron un gran debate en cuanto al tratamiento de la

Hipertensión, puesto que la mayor reducción de la Presión Arterial no se asoció a mayor reducción de eventos.

El manejo de la presión arterial en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tiene gran importancia debido al alto riesgo cardiovascular asociado, y el objetivo es conseguir y mantener cifras <130/80 mmHg. De primera elección se consideran los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que engloban los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) tipo 1.

La evidencia científica disponible respalda el control minucioso de la presión arterial en los pacientes diabéticos, ya que es el subgrupo poblacional que más se beneficia de la reducción de riesgo cardiovascular y se considera una medida más efectiva que el propio control glucémico.^{12,27,51,52.}

En lo referente a al tratamiento intensivo de la hipertensión arterial, fue 10.4% versus 8.8% que con la terapia estándar (OR, 1.23; 95% CI, 0.84 to 1.79;P = 0.29). Estos hechos nos obligan a tomar en consideración estos factores, para iniciar, ajustar y sustituir el tipo de tratamiento que se da a nuestro pacientes, encaminado a disminuir el riesgo de progresión de la enfermedad y sus complicaciones.

La dislipidemia ocupó el mayor porcentaje entre las comorbilidades con un 60.5%, y la nefropatía el 13.8%, si comparamos con los estudios realizados en la ciudad vemos que un promedio 50% de pacientes cursaban con estas patologías.⁴⁷

En cuanto a la glucosa en ayunas, cifras inadecuadas iguales o mayores a 131mg/dl en el 42.8%. En el Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications⁵⁸ (EDIC) 1983- 1993,¹² demuestra que un control estricto de glicemia, en diabetes tipo 1, baja el riesgo de desarrollar una retinopatía en un 76% o de progresión en un 54%. The DCCT research Group^{10,12} también realiza

el hecho que un buen control reduce un 47% el desarrollo de una retinopatía severa o proliferativa.

En los casos de retinopatía diabética, se observó una HbA1c media superior a los controles, 8.3 vs 7.8. lo que establece un pobre control metabólico en los pacientes, alcanzado el 79.0% y se asoció estadísticamente con la presencia de retinopatía diabética (OR=2.38; IC95%=1.19-4.83: $p<0.01$). La relación lineal entre nivel de Hemoglobina glicosilada y el riesgo de complicaciones visuales, en forma general, por cada 1% de reducción de Hb glicosilada se disminuye el riesgo de aparición de un retinopatía de un 35% y de progresión de un 39%.^{17,19,21,37,38,39}

En los estudio locales, se observó un mal control metabólico (HbA1c >7%) en el 27,65%.⁴⁸ para uno de los estudios, y el que se realizó en los tres hospitales base reporto cifras del Un total de 345 pacientes tuvieron valores de HbA1c mayores a 7.0%, con lo cual la prevalencia del mal control metabólico fue 43.3% (IC95%= 39.8% – 46.8%). Esta frecuencia fue significativamente mayor entre los pacientes del HEG que en aquellos atendidos en el HGFA y HQPN (57.9% vs. 37.2% vs. 39.6%; $p<0.001$).

En el grupo con mal control metabólico la HbA1c mostró cifras comprendidas en un rango del 8% al 22%, con un promedio de $9.8\% \pm 2.1\%$, correspondiéndose con una glucosa basal media de 175.9 ± 71.9 mg/dl y glucosa postprandial de 216.7 ± 79.3 mg/dl.⁴⁷ El DCCT^{10,12}, describe que el control metabólico estricto/intensivo, en pacientes con DM tipo 1, o insulina dependientes, reduce la incidencia y progresión de la de la RD, aunque estudios como estos no se han llevado a cabo en pacientes con DM no insulina requirentes, es lógico asumir que los mismo principios se aplicarían.

En nuestra tesis se evidencio que el adecuado control metabólico (HbA1c igual o menor a 7.0%) como nivel basal libre de riesgo (OR=1.0), se observó un incremento en la tendencia del riesgo asociado para retinopatía diabética, desde casi el doble (OR=1.94) con cifras de HbA1c entre 7.1 y 8.0 hasta más del triple

(OR=3.49) cuando los valores de HbA1c fueron iguales o mayores a 10.1. Dentro de los factores que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la retinopatía diabética, se encuentran la edad mayor de 60 años y un tiempo de evolución de la enfermedad igual o mayor a 10 años, y el uso de insulina.

Según el estudio ACCORD EYE^{89,90}, donde se buscaba demostrar si el control glucémico intensivo, más una combinación con el tratamiento para la dislipidemia y la hipertensión, limitaría la progresión de la retinopatía, basados en estudios previos, en los que se apoyaba esta información. Luego de 4 años de seguimiento los rangos de progresión de RPD fueron 7.3%, con un control glucémico y metabólico intensivo, versus 10.4% de la terapia estándar (OR 0.67; IC95%; 0.51 to 0.87; P = 0.003).

CAPITULO VI

6.1 CONCLUSIONES

1. La probabilidad de desarrollar retinopatía diabética en nuestro grupo está directamente relacionada con los niveles altos de HbA1C.
2. Se observa una marcada progresión conforme aumenta el nivel de HbA1C en los 2 grupos. La presencia de retinopatía diabética está en relación con los niveles de hemoglobina glicosilada, hecho que responde a un control glucémico inapropiado sostenido, que además promueve la aparición de otras complicaciones crónicas de la enfermedad.
3. El tiempo de evolución de la diabetes mayor a 10 años, a partir del diagnóstico, indica mayor riesgo de presentar ésta complicación.
4. Los factores de riesgo asociados a la retinopatía diabética, son la obesidad, el uso de insulina y la dislipidemia.
5. Dentro de los factores mencionados en el apartado anterior, destaca que la presencia concomitante de hipertensión influye directamente en el riesgo de desarrollar retinopatía diabética.
6. El riesgo de complicaciones crónicas es alto si mantiene glucemias en ayunas mayor de 120mg/dl, si la glicemia postprandial por encima de 180mg/dl.

6.2 RECOMEDACIONES

La propuesta de disminución de la prevalencia de Retinopatía Diabética en los pacientes del Hospital General de las Fuerzas Armadas Quito 1, integra varias estrategias de intervención y prevención:

1. Educación del Paciente Diabético
2. Necesidad del control de los factores de riesgo.
3. Alcanzar un buen control glucémico.
4. Evaluación trimestral de la Hemoglobina glicosilada
5. Detección Precoz Retinopatía Diabética
6. Promover la adherencia a la terapia hipoglucemiante y otros fármacos prescritos.
7. Prevención de Retinopatía Diabética: Existen tres niveles de prevención en los cuales se podría intervenir:

Primaria: consiste en la adopción de medidas para evitar la aparición de retinopatía como el buen control de la glucemia.

Secundaria: consiste en evitar la progresión de la retinopatía mediante adecuado control glucémico y de la hipertensión arterial. En caso de retinopatía preproliferativa o maculopatía se puede realizar fotocoagulación temprana para que no se desarrolle neovascularización.

Terciaria: es aquella que se refiere a evitar pérdidas permanentes de la agudeza visual o amaurosis mediante la fotocoagulación oportuna, amplia y suficiente cuando comienza la proliferación vascular. La vitrectomía se hace cuando se presenta una hemorragia vítrea que no se reabsorbe en un tiempo prudencial.

ANEXOS

**ANEXO Nº 1 CARTA DE AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DEL HOSPITAL DE
LAS FUERZAS ARMADAS**

Quito, 14 de febrero del 2011

Sr. Doctor

Francisco Navarrete

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE LAS FUERZAS ARMADAS QUITO

Presente:

De nuestras consideraciones

Reciba un atento y cordial saludo de parte de: Dra. Ximena Albuja con CI 010234521-2 y Dra. Joanna Páez con CI 010387401-2, en calidad de egresados del Posgrado de Medicina Interna de la Universidad Central del Ecuador, el motivo de la presente es solicitar su autorización para realizar las tesis titulada “Niveles de Hemoglobina Glicosilada asociados a Retinopatía Diabética en pacientes del Hospital General de las Fuerzas Armadas Nº 1 de la ciudad de Quito, durante el periodo 2010-2011”, para lo cual se requiere la información que reposa en el Servicio de Estadística.

Por la atención prestada a la siguiente anticipamos nuestros más profundos agradecimientos

Atentamente.

Dra. Ximena Albuja
CI 010234521-2

Dra. Joanna Páez
CI 010387401-2

**ANEXO Nº 2 SOLICITUD AL JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
PARA LA RECOLECCION DE DATOS**

Quito, 14 de Febrero del 2011

Sr. Doctor

Hernán Hervás

**JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE
LAS FUERZAS ARMADAS QUITO**

Presente:

De nuestras consideraciones

Reciba un atento y cordial saludo de parte de: Dra. Ximena Albuja con CI 010234521-2 y Dra. Joanna Páez con CI 010387401-2, en calidad de egresados del Posgrado de Medicina Interna de la Universidad Central del Ecuador, el motivo de la presente es solicitar su valiosa autorización para la recolección de la información necesaria para la realización de la tesis titulada “Niveles de Hemoglobina Glicosilada asociados a Retinopatía Diabética en pacientes del Hospital General de las Fuerzas Armadas Nº 1 de la ciudad de Quito, durante el periodo 2010-2011”.

Por la atención prestada a la siguiente anticipamos nuestros más profundos agradecimientos

Atentamente.

Dra. Ximena Albuja
CI 010234521-2

Dra. Joanna Páez
CI 010387401-2

Dr. Hernán Hervás

**JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE
LAS FUERZAS ARMADAS QUITO**

ANEXO Nº 3 SOLICITUD DE TUTORIA CIENTIFICA

Quito, 14 de Febrero del 2011

Sr. Doctor

Rodrigo Rovayo

**MEDICO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL
DE LAS FUERZAS ARMADAS QUITO**

Presente:

De nuestras consideraciones

Reciba un atento y cordial saludo de parte de: Dra. Ximena Albuja con CI 010234521-2 y Dra. Joanna Páez con CI 010387401-2, en calidad de egresados del Posgrado de Medicina Interna de la Universidad Central del Ecuador, el motivo de la presente es solicitar su valiosa participación como TUTOR CIENTIFICO de la tesis titulada “Niveles de Hemoglobina Glicosilada asociados a Retinopatía Diabética en pacientes del Hospital General de las Fuerzas Armadas Nº 1 de la ciudad de Quito, durante el periodo 2010-2011”., y a la vez su autorización para la recolección de la información necesaria para la realización de la misma.

Por la atención prestada a la siguiente anticipamos nuestros más profundos agradecimientos

Atentamente.

Dra. Ximena Albuja
CI 010234521-2

Dra. Joanna Páez
CI 010387401-2

Dr. Rodrigo Rovayo

**MEDICO DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE
LAS FUERZAS ARMADAS QUITO**

ANEXO Nº 4 SOLICITUD AL COMITÉ DE BIOÉTICA PARA LA RECOLECCION DE DATOS

Quito, 14 de febrero del 2011

Sr. Doctor

Ramiro Rueda

**JEFE DEL COMITE DE BIOETICA HOSPITAL GENERAL DE LAS FUERZAS
ARMADAS QUITO**

Presente:

De nuestras consideraciones

Reciba un atento y cordial saludo de parte de: Dra. Ximena Albuja con CI 010234521-2 y Dra. Joanna Páez con CI 010387401-2, en calidad de egresados del Posgrado de Medicina Interna de la Universidad Central del Ecuador, el motivo de la presente es solicitar su autorización para realizar las tesis titulada “Niveles de Hemoglobina Glicosilada asociados a Retinopatía Diabética en pacientes del Hospital General de las Fuerzas Armadas Nº 1 de la ciudad de Quito, durante el periodo 2010-2011”, para lo cual se requiere la información que reposa en el Servicio de Estadística.

Por la atención prestada a la siguiente anticipamos nuestros más profundos agradecimientos

Atentamente.

Dra. Ximena Albuja
CI 010234521-2

Dra. Joanna Páez
CI 010387401-2

BIBLIOGRAFÍA

1. Seema Garg, MD, PhD, and Richard M. Davis, MD, Diabetic Retinopathy Screening Update; Clinical Diabetes; Volume 27, Number 4, 2009 p: 140-145.
2. Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología. Consenso Ecuatoriano sobre el Diagnóstico y Manejo de Diabetes Mellitus Tipo 2. Quito: Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología, 2003.
3. Resnokoff S et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bulletin of the World Health Organization, 2004, 82:844-851.
4. Wild S et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care, 2004, 27:1047-1053.
5. Barría F: Diabetes mellitas: Una epidemia mundial. Arch. Chil. Oftalmol. 2008 65(1):63-66.
6. Zhong X. Lu, PHD^{1,2}, et al. HbA1C for Screening and Diagnosis of Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice. *Diabetes Care* April 2010 vol. 33 no. 4 817-819
7. Medscape 2005, CAHE, Center for Accredited Healthcare Education. "Clinical Management of Diabetic retinopathy" <http://www.medscape.com/viewprogram/4219>
8. TIEN Y. WONG, MD, PHD, et al. Rates of Progression in Diabetic Retinopathy During Different Time Periods. DIABETES CARE, VOLUME 32, NUMBER 12, DECEMBER 2009
9. Dr. Ariel Prado-Serrano, Dra Marilu Anahí Guido-Jiménez,. Prevalencia de retinopatía diabética en población mexicana. Revista Mexicana oftálmica Septiembre-Octubre 2009; 83(5) 261
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977–986.
11. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183–1197
12. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ 2000;321: 412–419
13. Sistema de Actualización Médica en Diabetes. Libro 2. 2008, Mx
14. Zhong X. Lu, PHD^{1,2}, et al. HbA1C for Screening and Diagnosis of Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice. Diabetes Care April 2010 vol. 33 no. 4 817-819
15. Zhang, MD, PhD; Jinan B. Saaddine, MD, MPH; et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005-2008. JAMA. 2010;304(6):649-656. doi:10.1001/jama.2010.
16. Aatur Rahman Khan, Jill A Wiseberg, Zaki Al Abdul Lateef, Shabbir Ahmad Khan: Prevalence and determinants of diabetic retinopathy in Al Hasa region of Saudi Arabia: primary health care centre based cross-sectional survey. Middle East African Journal of ophthalmology. 2007-2009. Vol 17, pág 257-263. Año 2010.

17. Revista Cubana de Oftalmología 2009,22(Sup) 216-27
18. Fadia T Shay. Diabetic retinopathy. Clinical Ophthalmology 2007;1(3) 259–265. Año 2007.
19. V. Swetha E. Jeganathan, MBBS; Ning Cheung, Prevalence and Risk Factors of Retinopathy in an Asian Population Without Diabetes. The Singapore Malay Eye Study. ARCH OPHTHALMOL/VOL 128 (NO. 1), JAN 2010.
20. Rema M, Premkumar S, Anitha B, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in urban India: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye study, I. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:2328-33.
21. Lisa Nainggolan, Target HbA1c Levels Still the Subject of Much Debate, But Tailored Therapy Should Be the Aim, MEDSCAPE 2009.
22. Guía de Práctica clínica de retinopatía Diabética para latinoamerica. 2011
23. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 .2010
24. Guía Clínica 2010 Retinopatía. Ministerio de Salud Pública de Chile.
25. ACCORD Study Group. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. Am J Cardiol. 2007;99(12 Suppl 1):21i-33i.
26. Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. J Hypertens. 2001;19(Suppl):S21-S28.
27. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352: 837-853, 1998.
28. Namperumalsam,P; Kim, R; Vignesh. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: a population-based assessment from Theni District, south India. Postgraduate Medical Journal. 85(1010):643-648, December 2009.
29. Narendran V, John RK, Raghuram A, et al. Diabetic retinopathy among self reported diabetics in southern India: a population based assessment. Br J Ophthalmol 2002;86:1014-18.
30. Hove, Marianne N; Kristensen, Jette K. The prevalence of retinopathy in an unselected population of type 2 diabetes patients from Arhus County, Denmark. Acta Ophthalmologica Scandinavica. 82(4):443-448, August 2004.
31. Phyllis Nsiah-Kumi, et al. Disparities in Diabetic Retinopathy Screening and Disease for Racial and Ethnic Minority Populations—A Literature Review. JNMA VoL. 101, NO. 5, May 2009
32. - P Olmos et al , Fisiopatología de Retinopatía y Nefropatía Diabéticas. Rev Méd Chile 2009; 137: 1375-1384
33. Sabanayagam C, Liew G, Tai E, Shankar A, Lim S, 15 Subramaniam T, Wong T. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? Diabetologia 2009;52:1279-89.
34. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. BMJ 1997;314: 783–788

35. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304–309
36. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators. 36.- Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869
37. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878
38. Zhong X. Lu, PHD, et al. HbA1C for Screening and Diagnosis of Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice. *Diabetes Care April 2010 vol. 33 no. 4 817-819*
39. Herman W, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn S, Horton 11 E, et al. Differences in A1c by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2007;30:2453.
40. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327– 1334.
41. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J Gen Intern Med* 2004;19:1175–1180
42. Pradhan AD, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Hemoglobin A1c predicts diabetes but not cardiovascular disease in nondiabetic women. *Am J Med* 2007;120:720–727
43. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J Gen Intern Med* 2004;19:1175–1180
44. Sato KK, Hayashi T, Harita N, Yoneda T, Nakamura Y, Endo G, Kambe H. Combined measurement of fasting plasma glucose and A1C is effective for the prediction of type 2 diabetes: the Kansai Healthcare Study. *Diabetes Care* 2009;32: 644–646.
45. Agarwal S, Raman R, Paul PG, Rani PK, Uthra S, Gayathree R, McCarty C, Kumaramanickavei G, Sharma T. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiological molecular Genetic Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2005 Apr;12(2) 143-53
46. Klein R, Moss S. A: Comparison of the study populations in the Diabetes Control and Complications Trial and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med* 1995;155:745–54.
47. Díaz et al, Factores relacionados con el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en tres hospitales de la ciudad de Quito – Ecuador. *Revista Médica Vozandes.* Volumen 23, Número 1, 2012
48. Rosales et al, Retinopatía en pacientes diabéticos Tipo 2, que se atienden en el Hospital Pablo Arturo Suarez. Marzo 2010 a Febrero 2011. T-UC-0006
49. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al.; Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2005;112:799 –805
50. Tung TH, Chen SJ, Shih HC, et al.: Assessing the natural course of diabetic retinopathy: a population-based study in Kinmen, Taiwan. *Ophthalmic Epidemiol* 2006;13:327–33.

51. Olivia S. Huang et al; Glycemic and Blood Pressure Control in an Asian Malay Population with Diabetes and Diabetic Retinopathy; *Arch Ophthalmol*/ Vol 128 (9): 1185-1190.
52. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig.* 2007;27(12):841-9.
53. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
54. Saudek C, Herman W, Sacks D, Bergenstal R, 17 Edelman D, Davidson M. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2447.
55. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167
56. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Ernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P, Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus², the Expert Committee on the
57. Pradhan AD, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Hemoglobin A1c predicts diabetes but not cardiovascular disease in nondiabetic women. *Am J Med* 2007;120:720–727
58. Shimazaki T, Kadowaki T, Ohyama Y, Ohe K, Kubota K. Hemoglobin A1c (HbA1c) predicts future drug treatment for diabetes mellitus: a follow-up study using routine clinical data in a Japanese university hospital. *Translational Research* 2007;149:196–204
59. Geiss LS, Pan L, Cadwell B, Gregg EW, Benjamin SM, Engelgau MM. Changes in incidence of diabetes in U.S. adults, 1997– 2003. *Am J Prev Med* 2006;30:371–377
60. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403
61. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA, Eschwege E, the DESIR Study Group. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) *Diabetes Care* 2006; 29:1619–1625.
62. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913
63. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–444
64. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH, DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary

- sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001;344
65. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497
 66. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006;145:520–530
 67. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495– 1504
 68. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110: 32–35
 69. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De- Hoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancía G, Cangiano JL, García-Barreto, D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW, INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805– 2816
 70. Aram V. Chobanian, George L. Bakris, Henry R. Black, William C. Cushman, Lee A. Green, Joseph L. Izzo, Jr, Daniel W. Jones, Barry J. Materson, Suzanne Oparil, Jackson T. Wright, Jr, Edward J. Roccella, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, JNC 7 – COMPLETE REPORT. 2003 American Heart Association, Inc
 71. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA*. 2003; 290:199–206. X
 72. Sociedad española de aterosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna, Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994; 6: 62-102
 73. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Apeical Comunicación. *JAMA* 2001; 285: 2486-97
 74. Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. Sociedades Españolas de Diabetes, Endocrinología, Nutrición, Medicina de Familia y Comunitaria y Nefrología. *Nefrología* 1997; 17 : 467-474
 75. Ander Egg, Ezequiel. Técnicas de Investigación Social. Ediciones Interamericanas. Buenos Aires 1976.
 76. Bunge, Mario.: La Investigación Científica. Editorial Ariel España 1969.

77. Canales, F.H. et al.: Metodología de la Investigación. Editorial Limusa. México 1986.
78. Cañedo, Luis.: Investigación Clínica. Editorial Interamericana. México 1987.
79. Best, John. Como Investigar en Educación. Ediciones Morata. Madrid ;978
80. Breilh, Jaime.: NUEVOS CONCEPTOS Y TECNICAS DE INVESTIGACIÓN. GUIA PEDAGOGICA PARA UN TALLER DE METODOLOGIA. Ediciones Ceas. Quito 1994.
81. Bourke, G.J y McGilvray, J. INTERPRETACIÓN Y UTILIZACIÓN DE LA ESTADISTICA MÉDICA. Editorial Espaxs. Barcelona 1978
82. Eco, Humberto. Como se hace una Tesis. Ediciones Gedisa. Sexta Edición México 1987.
83. Ferrannini E, Mar A. How to measure insulin sensitivity. J Hypertens. 1998;16:895-906.
84. Wajchenberg BJ. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. Endocrine Reviews. 2000;21:697-738.
85. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. Med Clin N Am. 2007;91:1063-1077.
86. Chang L, Chiang S, Saltiel A. Insulin signaling and the regulation of glucose transport. Molec Med. 2004; 10:65-71.
87. Goldstein B, Sacalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocyte and vascular function. JCEM. 2004; 89:2563-2568.
88. Kim J-Y, van der Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann S, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. J Clin Invest. 2007;117:2621-2637.
89. Yang Q, Graham T, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. Nature. 2005;436:356-362.
90. Bloomgarden Z. Measures of insulin sensitivity. Clin Lab Med. 2006; 26:611-633.
91. The ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010;363:233-44.
92. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010;376:419-30.
93. Singapore Malay Eye Study (SMES) Prevalence of diabetic retinopathy. 2009.
94. Blue Mountains Eye Study, Prevalence of Diabetic Retinopathy And Riskfactors for high risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy study report no. 18.
95. The Handan Eye Study 43%; en Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States 2005-2008